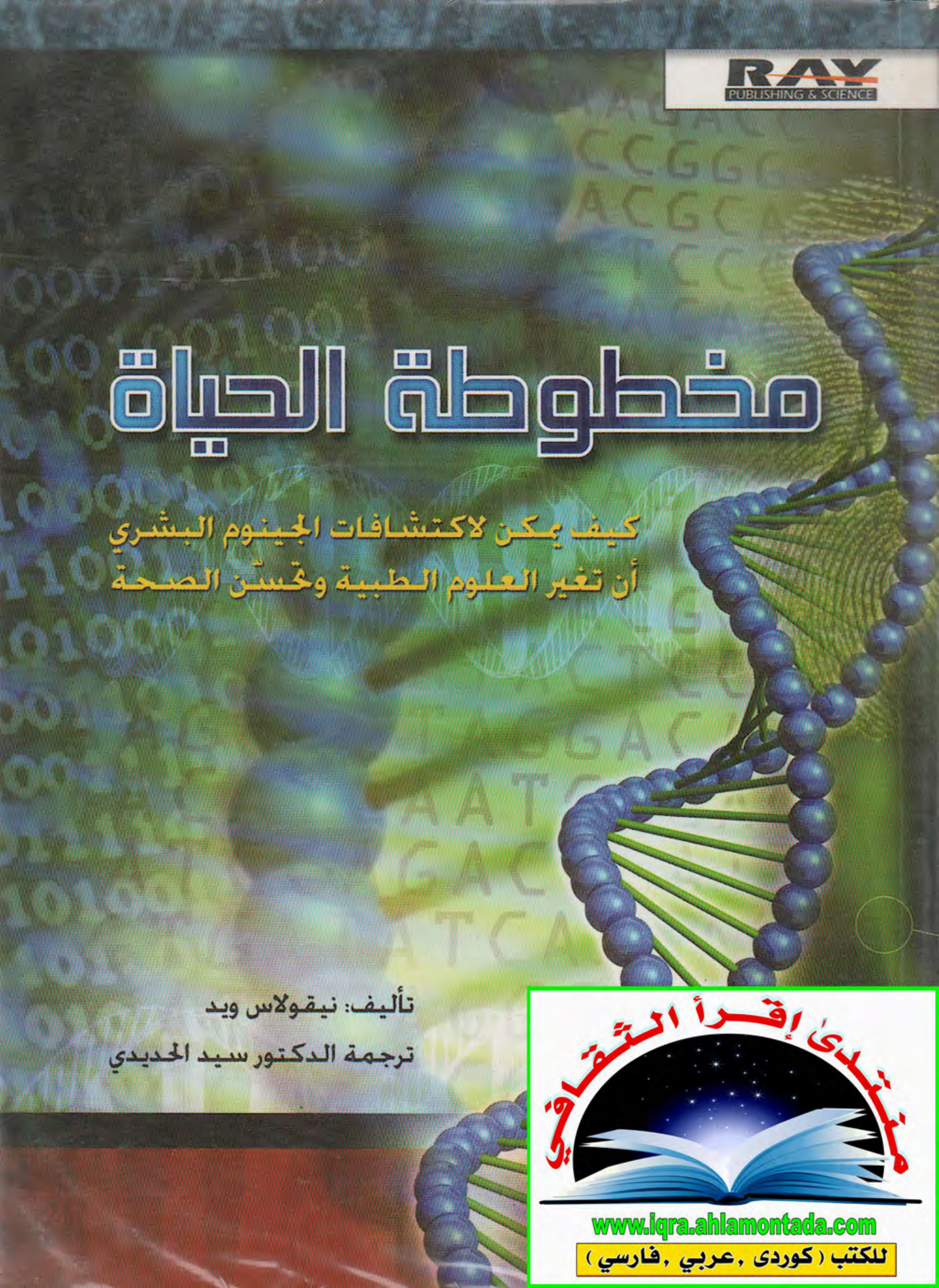

RAY
PUBLISHING & SCIENCE
مخطوطة الحياة
كيف يمكن لاكتشافات الجينوم البشري
أن تغير العلوم الطبية وتحسّن الصحة
تأليف: نيقولاس ويد
ترجمة الدكتور سيد الحديدي

مخطوطة الحياة

- الطبعة الأولى 2004

- الناشر: شعاع للنشر والعلوم

حارة الرباط 2 - المنطقة 12 - حي السبيل 2

تلفاكس : 2643545 (21) 00963

هاتف : 2643546 (21) 00963

سورية ـ حلب

ص.ب 7875

لمزيد من المعلومات ولشراء كتب الدار مباشرة على الانترنت

يرجى زيارة موقعنا http://www.raypub.com

البريد الالكتروني للقراء: nabilray@scs-net.org

البريد الالكتروني لدور النشر والموزعين: raymail@raypub.com

مخطوطة الحياة

كيف يمكن لاكتشافات الجينوم البشري
أن تغير العلوم الطبية وتحسن الصحة

تأليف نيقولاس ويد

Nicholas Wade

ترجمة الدكتور سيد الحديدي

مقدمة المترجم

عندما تم الإعلان عن فك شفرة الجينوم لأول مرة في حزيران سنة 2000، كان ذلك إعلاناً على أن الألفية الجديدة (الثالثة) سيُطْلق عليها ألفية الجينوم Genome millennium أو عصر الجينوم Genome era ....

منذ ذلك الوقت - وربما لعقدين سبقاه - ومئات الكتب تؤلف حول الجينوم من الناحية التقنية، والعلمية، والطبية، والاقتصادية، والأخلاقية، والدينية .. الخ ... وأعتقد أن ما قيل وما سيقال في كل وسائل الإعلام مكتوبة ومقروءة ومسموعة ومرئية.. لن يتوقف شرحاً، وجدلاً وانتقاداً.. ومعارضةً على مدى العقود القادمة ..

من هذا الفيض من الكتابات، اخترت هذا الكتاب الذي نشر في نهاية سنة 2001 .. في الوقت الذي وصلت فيه قمة الصراع على نشر بيانات فك شفرة الجينوم .. وكانت - وما زالت - تتسابق في تنافس محموم .. كل الجهات العلمية لاستخراج دلالات ومعنى تلك الشيفرة - ومحاولة التنبؤ بالتطبيقات المرتقبة للتقنيات التي يطرحها عصر الجينوم.

إنني لن أقدم للكتاب - فما جاء في مقدمة المؤلف كاف لإعطاء فكرة عنه، وبالأصح.. فإن فصول الكتاب ستقدم نفسها دونما حاجة لمقدمتي أو مقدمةٌ المؤلف، وسأكتفى بأن أقدم لمؤلف الكتاب - نيكولاس ويد -

نيكولاس ويد من مواليد إيلزبيري Aylsébury - انجلترا سنة 1942، وتمت دراسته في كامبردج، كلية إيتون Eton وكنجزكوليج Kings College، وحصل على بكالوريوس العلوم الطبيعية سنة 1964.

عمل محرراً في جريدة ناتشر Nature في لندن، والتي تعتبر من أكبر وأهم المجلات العلمية في العالم، من سنة 1967 وحتى 1971 .. لينتقل منها إلى مجلة ساينس Science في واشنجتون .. وهي المنافس الأمريكي لمجلة ناتشر .. منذ 1971 وحتى 1982 .. وانتقل بعدها إلى مجلة نيويورك تايمز The New York Times ليصبح مراسلاً علمياً ومحرراً فيها.. ومنذ 1971 أصبح المراسل العلمي لمجلة تايمز Times...

لنيكولاس ويد مقالات علمية لا حصر لها، وعدة كتب نالت شهرة واسعة حول الاختراقات العلمية الحديثة منها: "التجربة المطلقة Ultimate experiment" سنة 1977، "المبارزة حول جائزة نوبل The Noble Duel" سنة 1981، "مُضللوا الحقيقة Betrayers of the Truth" سنة 1983 بالمشاركة مع ويليام برود، و"العالم بعد أن تندمل الجراح A World beyond healing" سنة 1987.

وهذا الكتاب الذي نشر في نهاية 2001 يعتبر أحدث وأهم ما كتب فهو في فصله الأول والثاني يدهشنا بالصراع المرير بين المؤسسات العلمية - سواء حكومية أو خاصة - في تنافسها على الحصول على قصب السبق في الإنجازات العلمية - تنافس يصل أحياناً إلى معارك بل حروب حقيقية.

أما الفصول من الثالث حتى الأخير، فربما تزلزل أفكارنا حول ما يتطلع إليه علماء البيولوجيا من وراء معرفتهم لمفردات الجينوم.. من تشكيل مستقبل الحياة البشرية طبياً واجتماعياً ونفسياً.. الخ. إنه كتاب أتمنى أن يقرأه بتأنٍ كل من يريد أن يستشرف المستقبل - مستقبله ومستقبل العالم أجمع.

أريد أن أقدم خالص شكري للمساعدة التي قدمت لي من قبل الأستاذ محمد كرزون الذي راجع النص لغوياً .. والمهندس كابي مغزل الذي قام بتنضيده، والآنسة ريما بيروتي من دار شعاع والتي قامت بإخراج النص في شكله النهائي.

والامتنان والمحبة والتقدير للسيد المهندس هيثم قباني صاحب دار شعاع للنشر والعلوم، والذي تبنى نشر هذا الكتاب ضمن مجموعة أخرى من مؤلفاتي.

سيد الحديدي

آب 2004

المقدمة

يحتوي الجينوم البشري على البرنامج الوراثي، وقائمة كاملة بكل الأجزاء المطلوبة من أجل تركيب وطريقة عمل، والحفاظ على الفرد.

إن الحصول على كتيب التعليمات هذا، والذي فُكّت شفرته لأول مرة في يونيو (حزيران) سنة 2000، ينبِّئ بولادة عصر جديد في عالم الطب، حيث يقدم الأساس الذي بواسطته يُفهم الجسم البشري بشكل كامل ودقيق، تماماً كما يَفهم المهندس الآلة التي يعمل عليها. ومن هذا الفهم يأمل الأطباء أن يطوروا طرقاً جديدة لإصلاح الجسم البشري، وحينما يأتي الوقت المناسب، يمكن إصلاح معظم- وربما كل- عيوب هذا الجسم تقريباً.

إن هدف هذا الكتاب هو وصف فجر الثورة الجينومية، والطرق التي من المحتمل أن تغير بها تلك المعارفُ الجديدة العلومَ الطبية، وصحة البشر. وبالرغم من صعوبة التنبؤ بما يمكن أن تقدم لنا تلك التقنيات، فإن هناك مسارات واضحة يمكن تتبعها، بعد أن أصبح مخطط الحياة في متناول أيدينا. وبالرغم من أن هذه الثورة قد قامت باسم الطب، فليس من الضرورة أن تتوقف عند الهدف المنشود، وهو التوصل إلى الصحة التامة، فيبدو أن المقدرة على إعادة تشكيل هذا الحمأ المسنون ليس له حدود، فإلى أي مدى يمكن أن ننقاد لإضافة أو للحصول على صفات، تتعدى مسألة الصحة، مثل تغيير البنية والشكل والذكاء؟

وإذا وُجدت علاجات شافية للأمراض التنكسية الأساسية Degenerative diseases التي تضرب بمعاولها ذوي السن المتقدمة، فكم سيطول مدى العمر، دون أن يقوض المؤسسات الاجتماعية، والتي نظمت على دورة تبدأ بالولادة، ثم التناسل وأخيراً الموت؟... وإذا كان لهذا الطب الجيني الحديث أن يعمل بشكل جيد، فهل من المستحسن أن نطبقهُ على الخط الإنتاشي germ line (الحيوان المنوي، أو البويضة)، مقدمين لأي فرد الضمانات الوراثية بحياة طويلة تحفها الصحة الدائمة؟

هذه تساؤلات مستقبلية، ولكن الثورة الجينومية تفتح أبوابها بشكل سريع جداً، بحيث لا يمكن القول أن التخمين عن الأساس الفيزيائي للوجود البشري سابق لأوانه. تشير المفردات الجديدة

مثل الجينوميات Genomics والبروتيوميات Proteomics عن خطط من شأنها إسراع دراسة بيولوجية الجينات والبروتينات على أساس الجينوم ككل، بدلاً من دراستها على شكل جين وحيد في كل مرة، كما كان العمل قبل ذلك. وحينما يصبح تسلسل الجينوم في متناول اليد، يستطيع البيولوجيون لأول مرة أن يتأملوا في فهم قائد الأوركسترا لهذا الجينوم، ونعني بذلك الخلية البشرية، والتي تقرأ في كل لحظة ما هو مكتوب في مئات أو آلاف الجينات، في نشاط ما زال حتى يومنا هذا من التعقيد، حتى يمكن فهمه أو تتبعه. والخلية، وهي الوحدة التي يتكون منها كل الجسم البشري، هي المفتاح لفهم كل الكائن البشري، ولمعرفة كيف يعمل، سواء في الصحة أو في المرض.

تُبذل مجهودات مضنية، سواء في الجامعات أو في القطاع الخاص، وبخطوات متسارعة، لكي يستطيعوا جني الثمار الأولى من رسم الخريطة الجينومية. لقد خرج السباق المحموم لفك شفرة الجينوم البشري، بمتبارين قويين، والذي يبدو أن تنافسهما - والذي كان في صالح الجماهير- سيستمر في عصر ما بعد الجينوم البشري. يمثل أحد المتبارين: "الاتحاد الدولي للمراكز الأكاديمية International consortium of academic centers" (والذي سيرمز له اختصاراً بالاتحاد فقط) والذي بدأ في سَلسلة الجينوم البشري في أكتوبر سنة 1990، تحت شعار "مشروع الجينوم البشري The human genome project" يُكَون العلماء البيولوجيون في هذا الاتحاد، وفي أماكن أخرى، شبكة معلوماتية ضخمة ومتنامية، ويبذلون كل جهد ممكن في محاولة تفسير، وإيجاد دلالات التسلسلات في الجينوم البشري.

في نفس الوقت تقوم مؤسسة "سيليرا للجينوميات Celera Genomics" وهي إحدى مؤسسات القطاع الخاص التي دخلت المباراة مع الاتحاد الدولي، محاولة أخذ قصب السبق في فك شفرة الجينوم البشري، وهي الآن في سباق محموم مستمر لإيجاد دلالات لمكونات الجينوم البشري هي الأخرى. وكذلك في إجراء سلسلة جينومات لحيوانات مختلفة، حيث قد يساعد البيولوجيون لفهم أفضل حول تركيب وتكوين الجينوم البشري. وتقوم هذه المؤسسة أيضاً ببناء قواعد بيانات Database بناءً على ما أخرجته من تسلسل للجينوم البشري. وكل ذلك في تنافس مباشر مع ما ينتجه الاتحاد.

تعتبر قواعد بيانات الجينوم، الأطر والهياكل المنظمة لجميع المعارف البيولوجية والطبية، تماماً كما ينظم الجدول الدوري Periodic table جميع عناصر الكيمياء. كما تعتبر أداة مساعدة قوية لتفسير ما تحتويه من معلومات.

تهدف بعض شركات الجينوميات الأخرى مثل شركة : علوم الجينوم البشري Human genome sciences" إلى ترجمة بيانات الجينوم مباشرة إلى أدوية جديدة، معتمدة بشكل أساسي على البروتينات البشرية. لقد كان اعتماد شركات تصنيع الدواء التقليدية على إنتاج جزيئات كيميائية صغيرة سهلة التصنيع، تعمل على حوالي خمسمائة هدف بروتيني في الجسم، وكانت هذه المواد كل ما أمكن اكتشافه عن طريق علماء الأدوية في فترة ما قبل الجينوم البشري.

إن رسم الجينوم البشري قد جعل في متناول اليد كل تسلسلات البروتينات الموجودة في الجسم، والتي يوجد منها على الأقل ثلاثون ألفاً. وعلى هذا الأساس أصبح أمام الصناعة الدوائية أن توازن بين ثورتين. يمكن الآن عمل مجموعة من الأدوية البروتينية ذات الجزيئات الصغيرة المصممة على استهداف البروتينات المكتشفة حديثاً. هناك موجة من الأدوية البروتينية ستطفو على السطح، في أعقاب ما أمكن تصنيعه مسبقاً مثل "أريثروبيوتين لشركة أمجن erythropoietin's Amgen"، والذي يقوم بتحفيز تصنيع الكريات الحمراء. ومادة "إنبريل لشركة أميونكس Immunex's Enbrel" والذي يستعمل في معالجة التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis.

بجانب اكتشافات الأدوية، يبدو محتملاً أن يتغير الطب في المستقبل القريب، وذلك بسبب اكتشاف مجموعة كبيرة من الاختبارات الاستقصائية المعتمدة على رسم خريطة الجينوم البشري. يمكن لجزيئات من الدنا DNA أن تلصق على قطع مربعة صغيرة من الزجاج. وكما هو الحال بالنسبة لدوائر الحاسوب، أُطلق عليها "النظم الميكروية micro-array" أو "رقاقات الجينات gene chips" توجد معظم الجينات البشرية في أشكال متعددة، وتختلف عن بعضها بشكل بسيط جداً في تسلسل الدنا. بعض هذه الأشكال الجينية المغايرة variant genes تساهم بشكل أو بآخر في حدوث المرض، يمكن تصميم رقائق الجينات (gene chips) بحيث تستطيع أن تكتشف الجينات المغايرة المسببة للأمراض وبالتالي تساعد في تشخيص مدى قابلية الفرد بأن يصاب بالمرض إذا كان الشكل المغاير من الجين قد أصبح معروفاً.

لقد أضيفت جملة جديدة إلى الأدبيات الطبية هي "الطب المخصص للفرد individualized medicine" وهي وصف لفكرة علاج كل مريض في ضوء مسح للجينوم الخاص به، والذي يمكن أن ينبئ عن الأمراض المحتمل أن تصيب هذا الفرد في مدى حياته. إن هذا الشيء يبدو ممكناً الآن من الناحية التقنية، وذلك بتصميم رقائق جينية يمكنها أن توضح وجود كل الأشكال المغايرة لكل الجينات البشرية. هذه الرقائق الجينية ستقوم في الحقيقة بتعيين تسلسلات الدنا في كامل الجينوم،

وذلك ببساطة بتعيين النقاط الأساسية للاختلاف مع تسلسل الدنا البشري المتفق عليه. يحتاج هذا الثراء في المعلومات الجينية شدة الحرص في التعامل معه، ومنتهى السرية، وفي الممارسة العملية، من المحتمل أن نستعمل الجينوم، في حدود ضيقة جداً في البدء، وليس هناك أي داعٍ لإجراء الاختبارات من أجل الكشف عن أمراض ليس لها علاج.

أحد الصفات البارزة للطب المخصص للفرد، تتمثل في تسويق بعض الأدوية بعد إجراء بعض الاختبارات الجينية، لمعرفة مَن من المرضى يكون أكثر عرضة للتفاعلات الجانبية المؤذية لهذه الأدوية. يمكن لهذه الاختبارات أن تبين أيضاً، ما هو الدواء – من ضمن مجموعة بدائل مختلفة – الذي يكون أكثر فاعلية بالنسبة للمريض. لقد ظهر الآن تعبير "الجينوميات الدوائية pharmaco-genomics"، وهو التخصص الذي يطابق بين نوع دواء معين من بدائل عديدة ومريض معين، وهي طريقة يمكن أن تقلل من التفاعلات الضارة للدواء، وتجنب المرضى استعمال الكثير من الأدوية التي قد تكون خطيرة جداً، لو استعملت للشخص غير المناسب.

قد تتمازج في القريب العاجل المعلومات التي يحصل عليها من الجينوم البشري، مع المعلومات الجديدة حول الخلية البشرية، لخلق نوع جديد من التداوي، والذي يسميه البعض "التداوي الخلوي Cell therapy" أو "الطب المُجدد للأنسجة Regenerative medicine".. المقصود من هذه التسمية الجريئة "الطب المجدد للأنسجة"، هو إحداث البرء للجسم باستعمال أدوات الجسم نفسه، في المساعدة على نمو أنسجة وأعضاء جديدة، لتحل محل تلك المنهكة والبالية عن طريق المرض أو بسبب التقدم في العمر.

يبدو أن الكثير من مكونات الجسم لديها مخزون كبير من الخلايا لها المقدرة على تجديد نفسها، ويكمن هذا المخزون في خلايا تسمى "الخلايا الجذعية Stem cells"، هي المسؤولة عن إعادة ترميم وتجديد أنسجة الجسم. ولكن لسوء الحظ- أو ربما لكبح خطورة السرطان- حدّت الطبيعة من نمو ونشاط هذه الخلايا الجذعية.. على هذا الأساس فالإنسان لا يستطيع تجديد أو ترميم القلب أو الكبد إذا ما احتاج الجسم إلى ذلك. تماماً مثلما ينمو للسحلية ذيل جديد إذا قطع ذيلها. بالرغم من ذلك فإن كل المعلومات لهذا الترميم والتجديد موجودة في الجينوم البشري، ويأمل علماء بيولوجيا الخلايا الجذعية أن يحرروا المطاوعة الموروثة للخلايا البشرية، ويتمكنوا من تشكيل تلك الخلايا، ربما بنفس إشارات التحكم الطبيعية، والتي يمكن التعرف عليها من خريطة الجينوم،وعندها يمكن تكوين قطع غيار للأنسجة الهرمة أو المريضة.

إن الطب الذي نمارسه هذه الأيام يُمَكّن المرضى من أن يتعايشوا مع أنسجتهم المريضة والمتأذية دون أمل في شفائها بالكامل. إلا أن أطباء الغد الذين سيمارسون الطب المُجدد للأنسجة، ينوون تكوين وإنماء أنسجة جديدة متعافية، وغالباً يكون مصدرها الخلايا الجذعية للمريض نفسه، وبذلك يعود هذا المريض في كامل صحته وشبابه.

يبدو أن شلال الابتكارات الذي أدى إليه اكتشاف تسلسلات الجينوم البشري سيقدم للبشرية الكثير من النعم، ولكنه في نفس الوقت سيثير زوبعة من المعضلات، فمع وجود كتيب "تعليمات الجينوم" manual book في أيدينا، وكذلك الجينومات الخاصة بالجراثيم والفيروسات، حينئذٍ هل تَبَقى أي حاجز معروف يمكن أن يقف في وجهنا لشفاء جميع أمراض البشر؟ وإذا، ومتى هزمنا المرض، وحينما نغلق صندوق باندورا* (Pandora box) بالمسامير، نكون قد حققنا هدفاً عظيماً، وسيعيش الناس كل حياتهم الطبيعية بكامل الصحة.. إلا أن المعرفة الجينومية يمكن أن تفتح باباً جديداً، وهو التفكير في إطالة حياة البشر.

لقد استطاع الباحثون حتى الآن إطالة عمر بعض كائنات المختبر، مثل الدودة الأسطوانية وذبابة الفاكهة، عن طريق بعض المناورات التي أجروها على بعض الجينات. وقد استطاعوا أيضاً إضفاء صفة الخلود Immortalized للخلايا البشرية، ويعني ذلك أن بإمكانهم جعل الخلية البشرية تنمو إلى ما لا نهاية، وذلك على شكل عدة انقسامات متتالية، أكثر بكثير مما هو مقرر لكل خلية حتى تدخل في مرحلة الذبول والانتهاء.

وبرغم الحقائق العادية التي تراودنا حول المرض والموت، والتي تجعلنا نفكر في أجسامنا على أنها وراثياً هشة ضعيفة وفانية، إلا أن خلايا هذا الجسم هي في الحقيقة أصلب وأقوى ما تمثله الحياة. حيث أن عملية النشوء والتطور قد وهبت الخلايا مدى حياة يعتمد على احتياجات الكائن. فبعض ذباب النوار Mayflies، يعيش لبعض ساعات بعد أن يصل إلى مرحلة البلوغ. أما المخروط الشوكي للأناناس فقد يبقى حياً لمدة خمسة آلاف سنة. إن المعارف الجينومية لا تجعلنا فقط قادرين على ترميم وتجديد الأنسجة في الأمراض التنكسية- والتي لم تؤمن لنا عملية النشوء والتطور والحماية منها - ولكن أيضاً ستمكننا من اكتشاف الآليات التي تتحكم في طول العمر، إنها نعمة كبيرة أن نوهبَ حياة طويلة تكللها الصحة والعافية، ولكن إذا طال العمر أكثر من اللازم ربما يكون تحدياً لكثير من التقاليد والطقوس البشرية.

---

* بندورا امرأة أرسلها زيوس عقاباً للجنس البشري، بعد سرقة بريمثيوس للنار، وأعطاها علبة ما إن فتحتها بدافع الفضول، حتى انطلقت منها جميع الشرور والرزايا فعمت البشر (قاموس المورد) .. ويقصد الكاتب هنا أنه بعد اكتشاف الجينوم، سيغلق الصندوق مرة أخرى على جميع الرزايا والأمراض والبلاء.

سيواجهنا موضوع حساس يتعلق بالثورة الجينومية، وذلك فيما يخص تغيير الخط الإنتاشي البشري Human germ-line *. إذا نجح الطب الجيني كما هو مأمول له، قد يكون من المنطقي تجنب كل المصاريف الباهظة التي قد تصرف على العناية الطبية طوال الحياة وذلك بالتحسين الجيني المباشر للخط الإنتاشي. إن آلية وضع عدد كبير من الجينات للخط الإنتاشي غير موجود في الوقت الحاضر، ولكن لا يوجد حاجز لا يمكن تخطيه أو قهره، إذا دعت الحاجة إلى ذلك، وحاز قبول ورضى الجماهير.

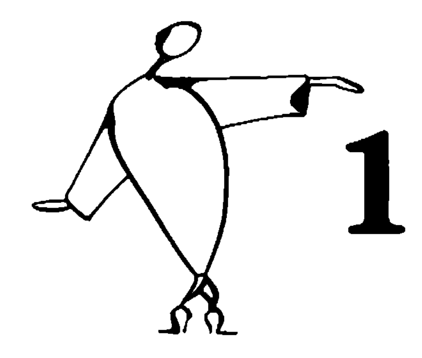
إن تغيير الجينوم البشري من أجل كبت الجينات المسببة للمرض سيؤدي إلى تحسين الصحة، ولكن قد يحتاج الوالدان بجانب تحسين الصحة، إلى تحسين صفات النسل الأخرى مثل تحسين القوة الفيزيائية أو الذكاء. فإلى أي مدى- إن كان بالإمكان- يمكن أن نحبذ هذا العمل، دون أن نغير من طبيعة البشر؟

وبالرغم من كل الاعتراضات الشديدة ضد إجراء مناورات وتغييرات على الجينوم البشري، نجد أنه من السهل تخيل النزعة التي قد تُحبذ مثل هذه الاندفاعات. إن الزيادة المتنامية والسريعة في معارف الجينوم ستغير من وجه الطب، ولكنها من المحتمل أيضاً أن تظهر الجينوم البشري كعمل في حالة تطور مستمر، نحت غير مصقول لعملية النشوء والتطور، والتطرق إليه بغير مراقبة يمكن أن تكون السبب في مآسٍ وآلام دائمة. من هنا قد يحض الأطباء علماء الوراثة على المضي قدماً في إزالة هذه العيوب، وحينما تصبح اختبارات الجينوميات الدوائية روتينية، سيصبح المرضى- شيئاً فشيئاً- مدركين مدىً قابلية العطب الجيني الذي لديهم، وربما يفكرون في عدم نقل ذلك لنسلهم. وبينما يتعلم البيولوجيون كيف يرممون النسيج البشري، فربما يفهمون خُطَط آليات النشوء والتطور بشكل أكثر تعمقاً. وعندها ربما يستعملون نفس هذا التخطيط بأخذ أقصر الطرق، التي تأخذها تلك الآليات في آلاف السنين.

إن الصفحات التالية، هي تصوير لمقالات نشرت في (نيويورك تايمز The New York times)، وتهدف إلى رسم الأحداث التي أوصلتنا إلى عصر الجينوم البشري، واحتمالات الاستعمالات الأولية لتسلسلات هذا الجينوم في مجال الصحة، وتوقعات الابتكارات الأكثر تطرفاً مثل "الطب المجدد للأنسجة"، وأخيراً العمل في مجال إطالة العمر.

* الخلايا الإنتاشية (germ cells) تعني البويضة والحيوانات المنوية. الخط الإنتاشي (germ-line) هي الخلايا الناتجة من انقسامات البويضة الملقحة بالحيوان المنوي والتي يتكون منها في النهاية الكائن الحي.

في الواقع لا يوجد أي نوع من المعارف يمكن أن نتخيل أنه ينافس أو يقف نداً للقيمة أو السحر الآسر للجينوم البشري. وأنا أتمنى أن يسعد القارئ بمحاولاتي وأنا أتطلع من فوق أكتاف البيولوجيين، الذين يلفهم التعجب، وكل هذه المعرفة تتضح أمام أعينهم، وهم يقلبون الصفحات الأولى لمخطوطة الحياة البشرية.



1

أعجب خريطة في الوجود

"منذ حوالي قرنين، وفي هذه الغرفة.. ومن فوق هذا المنبر، نشر الرئيس توماس جيفرسون وأحد معاونيه الموثوق بهم، خريطة مدهشة، خريطة طالما صلى جيفرسون أن يراها تُرسم في حياته. كان المعاون هو ميريويزر لويس Meriwether Lewis، وكانت الخريطة هي نتاج بعثتة الجريئة، عبر التخوم الأمريكية، في طريق طويل انتهى بالمحيط الهادي"..

كانت هذه افتتاحية ما قاله الرئيس بيل كلينتون، في كلمته في الجناح الشرقي من البيت الأبيض، لمجموعة من الحضور من العلماء، والمسؤولين الحكوميين، بالإضافة إلى إذاعة المؤتمر عن بعد Teleconference، لينقل إلى رئيس الوزراء البريطاني في لندن، وكانت هذه المناسبة صباح يوم الاثنين، 26 يونيو سنة 2000.. حيث قام بالإعلان عن انتهاء مشروع الجينوم البشري، أو بشكل أصح، التنويه بأن المشروع كاد أن ينتهي، ولكنه لم ينته كاملاً بعد، وكان شعار المؤتمر "نهاية أول مسح استقصائي لكامل الجينوم البشري" **(1)**

كان ضمن الحضور الموجودين، أعضاء المجموعتين المتنافستين، واللتين دخلتا المعركة مع بعضهما من أجل إنهاء هذا المشروع. إن السباق للحصول على قصب السبق في المجالات العلمية، غالباً ما يكون ضارياً وعنيفاً، فكيف يكون الحال، إذا لم يوجد من المكاسب العلمية ما يوازي رسم الجينوم البشري؟. لقد أشعل وطيس المنافسة في هذا السباق بعض الاختلافات السياسية، بجانب المسعى المحموم للصعود إلى قمة المجد. لقد تكون اتحاد تشرف عليه الحكومة من البيولوجيين

الأكاديميين في الولايات المتحدة وبريطانيا، لمباشرة العمل على فك رموز الجينوم البشري، بغرض جعلها بضاعة مشاعاً، يمكن الحصول عليها بكل حرية من الدوائر الطبية والعلمية، وبالرغم من كونهم لم يغفلوا أو يتناسوا ما يمكن أن يعود عليهم بصورة شخصية من وراء النجاح.. كان هدفهم الأول الخلق العلمي النـــزيه لثراء المجتمع ككل، حيث ساد الاعتقاد أن التقدم الطبي سيتسارع إذا أتيح للبيولوجيين الوصول بسهولة إلى تسلسل الجينوم البشري.

ولكن في مايو سنة 1998، أي بعد ثمان سنوات بعد بدء اجتماعات المؤتمر العام للاتحاد لوضع المخطط الأولي لآليات العمل، والذي كانت بوادر نجاحاته في متناول النظر، ظهرت في الساحة مؤسسة تجارية يرأسها ج. كريج فنتر J Craig Venter ليدخل الحلبة، ويعلن هدفه عن فك رموز الجينوم البشري، كمغامرة من أجل الربح المادي. كان فينتر نفسه أحد البيولوجيين الأكاديميين سابقاً، تماماً كمنافسيه، وآمن أن الإسراع في هذا المشروع هو في صالح الجميع، وبأنه عن طريق الإدارة المركزية، واستراتيجية عمل مختلفة، يمكنه أن يسلسل الجينوم البشري على نحوٍ أسرع بمراحل من الاتحاد الذي تكون مسبقاً.

ومع اختلاف الأهداف والأغراض، وأمام هذا الرهان المرتفع الثمن فيمن سينتهي قبل الآخر، صار السبق عنيفاً وضارياً، وكل مجموعة كان يحدوها الكثير من الثقة بأن استراتيجية المجموعة الأخرى ستفشل، وكلاهما يعمل على مدار الساعة لتأمين نجاح خطته. وحينما بدأ السباق يصل تقريباً إلى خط النهاية، بدا واضحاً أن كلتا المجموعتين قد حققت ما يكفيها من أهدافها الخاصة، لكي تَدعي الانتصار.. كانت شركة سيليرا Celera التي يرأسها فنتر، قد حققت بعض السَبق في المواجهة العلمية، حيث كان تسلسل الجينوم في شركته مكتملاً بشكل يفوق ما قام به الاتحاد. إلا أن الاتحاد قد حقق أهدافه السياسية، فقد كان جينومه- والذي يحتوي تسلسل كل الجينات البشرية تقريباً- متوفراً في متناول الجميع، وحرية الحصول عليه من قبل العلماء أصبحت متاحة في جميع أنحاء العالم.

في شهر يونيو سنة 2000، اقتنع الجانبان، في اللحظة الأخيرة، أن يقفا معاً، ليكون مكسبهما العلمي أكبر، حينما يعلنا بشكل لائق عن انتصارهما المشترك، بدل إصرار كل منهما على التنافس نحو النصر المنفرد، ومحاولة ازدراء كل ما حققه الفريق الآخر من مكتسبات.

وهكذا جاء في كلمة كلينتون المجازية، ما جعله يقارن بين فك شفرة الجينوم البشري أو الخريطة الوراثية للإنسان، وخريطة لويس التاريخية لأمريكا، والتي يحدها المحيط الأطلسي من ناحية والمحيط الهادي من الناحية الأخرى.

يقول الرئيس كلينتون : "اليوم، يشاركنا كل العالم، هنا في القاعة الشرقية من البيت الأبيض، في مشاهدة خريطة، قد تفوق بكثير خريطة لويس. نحن هنا لنحتفل بإتمام المسح الاستقصائي الأول لكامل الجينوم البشري، وبدون أدنى شك، فإن هذه هي أهم خريطة أبدعتها يد الإنسان".

وانطلق الرئيس في تشبيهاته،حيث بدأ يقارن بين تسلسل الحروف في مخطوطة الجينوم، بقوله "لقد بدأنا نتعلم اللغة التي استعملها الله في خلق الحياة "واستمر يقول:"بهذه المعرفة الجديدة وذات الجذور العميقة، سيكون البشر قاب قوسين أو أدنى من اكتساب قدرة جديدة فائقة على التداوي والشفاء. سيكون لعلوم الجينوم صدىً حقيقي في كل ضروب الحياة، وأكثر من ذلك تأثيره على حياة أطفالنا. ستحدث ثورة في مجالات التشخيص، والوقاية، وعلاج معظم- إن لم يكن كل- الأمراض البشرية. وفي حقيقة الأمر، لنا أن نتخيل الآن، أن أحفادنا سيعرفون مفردة (سرطان) على أنها أحد الأبراج في السماء فقط".

بعد ذلك، انتقل المشهد من القاعة الشرقية في البيت الأبيض، إلى شاشة تلفزيونية كبيرة، حيث نقلت للحضور من لندن، صورة رئيس الوزراء البريطاني توني بلير، وهو يمدح (الدور الهائل) الذي لعبته الولايات المتحدة الأمريكية لكي يثمر المشروع، فيتم إرساء قواعد الجينوم البشري. وإذا حللنا المعنى وراء قوله الدور الهائل فهو بالتأكيد لا يعني "الدور الريادي" أو "الدور المركزي". أو حتى "الدور الأساسي"... إن هذا التعبير الغامض والذي يحمل في طياته بعض التهكم الخفي، كان الأسلوب الذي عبر به بلير عن أن المشروع كان بريطانياً في جذوره، ولكنه نُفذ بأموال أمريكية. وحتى يوضح غرضه من هذه النقطة، تعمد أن يجعل فريد سانجر Fred Sanger يجلس بجانبه، هذا البيولوجي الذي وُضِع اسمه على المركز المسؤول عن سلسلة الدنا. العالم سانجر، هو عبقرية فذة رغم أنه رجل متواضع، قلما ظهر في أحاديث إعلامية. اخترع هذا العالم طريقة سهلة لفك رموز الوحدات الكيميائية في جزيء الدنا. وبينما كان يتصارع كل من الفريقين اللذين يقومان بفك شفرة الجينوم، مع كل مشكلة تقابلهما حتى أنهيا مهمتهما، كان سانجر قد سبقهم في تلك المصارعة منذ 20 سنة قبل ذلك. هذا العالم العملاق هو البيولوجي الوحيد الذي نال جائزتين من جوائز نوبل. أحداهما كانت عن اكتشافه لطريقة سلسلة الأحماض الأمينية في البروتينات، والثانية لاكتشافه طريقة سلسلة الدنا. أرسى سانجر أول حقل استعمل فيه علم الجينوميات Genomics سنة 1977، حينما أتم سلسلة جينوم فيروس صغير مكون من 5375 وحدة. ولكن مع عدم وجود حواسيب متقدمة أو أتمتة Automation، أو طرق لتضخيم جزيئات الدنا، والتي لم تخترع إلا سنة 1985، لم يستطع سانجر أن يستغل ألمعيته وعبقريته إلى منتهاها.

اعتمد الفريقان اللذان فكّا رموز الجينوم البشري على الطريقة التي اكتشفها سانجر، ولكن بتغيير في أساليب الكيمياء المستعملة، حيث يتم إجراء التحليل عن طريق الآلة بدل التحليل اليدوي. لقد بدأ مشروع سلسلة الجينوم البشري بشكل جاد حينما بدأ جون سلستون John Sulston في مركز سانجر مع زميله الأمريكي روبرت ووترستون Robert Waterston بفحص الأجهزة الجديدة لسلسلة الدنا، وتجريبها في مشروع رائد، هو فك رموز جينوم الدودة المستديرة Round Worm وهي كائن صغير، كثيراً ما تُدَرَّس في المختبرات، ومولت هذا المشروع شركة ويلكوم في لندن، وهي أكبر مؤسسة في العالم تعمل على الأموال الخيرية. يقول توني بلير:"دعونا لا يتطرق الشك إلى نفوسنا مما نشاهده اليوم، في أن ما يحدث يعتبر ثورة في العلوم الطبية، والتي ستفوق تطبيقاتها اكتشاف الصادات الحيوية. إنه أول انتصار تقني يتحقق في مطلع القرن الحادي والعشرين" واستمر في حديثه:"إن الإعلان اليوم عن الانتهاء من سلسلة الجينوم البشري، يفتح الطريق أمام انطلاقات هائلة في مجال السرطان، والأمراض الوراثية، وهذا يمثل البداية فقط".

توجه كلينتون بعد ذلك لفرانسيس كولنـــز Francis Collins، وهو مدير معهد أبحاث الجينوم البشري الدولي ورئيس الاتحاد، وأعطاه الكلمة، حيث قال وكأنما ولد مسيحياً من جديد:"دعوني أعترف بكل تواضع، وبشيء يملؤني خشية ورهبة من الله، أننا استطعنا أن نطلع على الصفحات الأولى من تعليمات سيرورتنا، والتي كانت معروفة فقط لله".

وبالرغم من أن كلينتون وبلير امتدحا فنتر Venter، إلا أنه بتقديمه لكولينـــز كان قد وضع أكاليلاً من الغار على رأسه، وكرر مرتين أن استراتيجيته التي استخدمها في طريقة تسلسل الجينوم شديدة الابتكار، وأطلق عليها "علامة في تاريخ المكتسبات العلمية".

ومع كل هذا التقديرالذي أسبغ عليه، لم يرى فنتر أي حاجة للتقليل من مدى أهمية مكتسباته، فقال: اليوم، 26 يونيو سنة 2000، يرسم نقطة محورية تاريخية في صفحات المائة ألف عام من سجلات البشرية، فنحن نعلم اليوم لأول مرة أن البشر في مقدورهم أن يقرؤوا الحروف الكيميائية للراموز الوراثي المكون لهم".

وقال فنتر عن تسلسل الجينوم البشري:"إنه يمثل نقطة بداية جديدة في مجال العلوم والطب، مع تأثيراته المحتملة على كل مرض". وأشار أيضاً إلى أن الجينوم من المحتمل أن يجد علاجاً للسرطان، حيث قال:"هناك احتمال تقليل عدد الوفيات بسبب السرطان إلى الصفر، وأننا سنرى ذلك في فترة حياتنا هذه".

هل يمكن لأي شيء، حتى ولو كان ذلك هو سلسلة الجينوم البشري، أن يحقق كل هذه الأحلام؟ أن تكون سلسلة الجينوم فعلاً نقطة تحول في التاريخ، إلهاماً ووحياً مقدساً، وشفاء للسرطان، كل ذلك في صرة واحدة؟

وسرعان ما خرج بعض النقاد، وأشاروا أن الجينات المسببة للأمراض قد يصعب العثور عليها، حتى لو أصبح بين أيدينا سلسلة الجينوم البشري، وانه حتى لو تمكنا من ذلك، فإن كثيراً من الناس لن يرغبوا في الخضوع إلى الفحوص المبنية على الجينوم، إلا إذا كان هناك علاجات للأمراض المكتشفة. "إن علم الوراثيات الجديد لن يحدث ثورة في الطريقة التي تستعمل للتعرف على الأمراض الشائعة أو الوقاية منها" هذا ما كتبه اثنان من اللذين يُشكّكون في جدوى هذا المشروع في صحيفة The new England journal of Medicine **(2)**.

جاء أقسى حكم من ويليام هازلتين William Haseltine، وهو شريك فنتر السابق، والرئيس التنفيذي لشركة "علوم الجينوم البشري" حيث يقول لصحيفة The wall street journal "إن معظمنا في عالم الصناعة الدوائية، نتفق على أن الحصول على المخطوطة الأولية للتسلسل هي في الأساس ليست الغاية في عالمنا".. كان هذا التصريح بعد شهر من إعلان البيت الأبيض **(3)**.

وفي مكان آخر وصف إعلان البيت الأبيض على أن الحدث:"هو لحظة رمزية، تماماً كإرسال رجال إلى القمر إنما ترمز إلى نيتنا في استغلال الفضاء، وكما ترمز رحلة الأدميرال بيري Admiral Peary إلى رغبتنا في اكتشاف المنطقة القطبية الشمالية" **(4)**.

إن ما أراد أن يبينه هازلتين، ليس التشكيك في سلسلة الجينوم كما كان التشكيك في ادعاء الأدميرال بيري في وصوله إلى القطب الشمالي، ولكن أراد أن يقول أنه اختار طريقة أسرع لاستخدام المعلومات، بأن يستخلص من الخلايا نسخاً جاهزة عن الجينات، بدلاً من أن يُنهك نفسه بحثاً عن الجينات نفسها في داخل تسلسل الجينوم. وبالرغم من ذلك، فالكثير من البيولوجيين، يتفقون – على الأقل من ناحية المبدأ– مع التقييم المتفائل للبيت الأبيض، ولكن ربما القليلون منهم من يستطيع أن يعطي أي جدول زمني عن متى يمكن علاج السرطان مثلاً. كما يمكن أن توجد أسباب عديدة لاعتبار سلسلة الجينوم البشري إحدى المحطات الهامة لتاريخ العلوم والطب، وربما في تاريخ الإنسانية بشكل عام.

وتماماً كما أظهرت خريطة ماري ويزر لويس حدود أمريكا، بالرغم من اتساع هذه الحدود، فإن الجينوم البشري، ولأول مرة، وضع حدوداً لبيولوجيا الإنسان. فالتعامل مع الجسم البشري لم يعد سراً لا حدود له، بالرغم مما يعتري الجينوم من ألغاز كثيرة، إلا أن سلسلة الجينوم

البشري تكاد تُبين مدى حدود المشاكل التي يجب حلها، وتدعم البيولوجيين بالثقة، من أن تلك المشكلات لها حل في النهاية. هذا يعني أن الجذور الوراثية للمرض يمكن على الأقل فهمها بتفصيل رائع، وأن الفترات الطوال المعتادة التي كانت تُقضى بين المعطيات المختبرية، وتطبيق العلاجات المناسبة ستتقلص، لأن فهم الجينوم سيسرع من خُطى كل وجوه العمل البيولوجي. إن ما يَعدُ به الجينوم لمن الرحابة بحيث لا يمكن أن نتخيله. فمن المعروف أن كل مريض إما أن يتسبب، أو إلى حد ما، يتأثر بجينات الفرد، هذه حقيقة حتى بالنسبة للأمراض الخمجية*، فقد يكون العامل المسبب جرثومة أو فيروس، ولكن يختلف الناس بشكل كبير في استعدادهم لأخذ العدوى اعتماداً على تكوينهم الجيني (الوراثي). إن أمراضاً مثل السرطان، أو الأمراض التنكسية في مراحل الشيخوخة، مثل أمراض القلب، والسكري وداء الزهيمر، تؤثر الجينات فيها بشكل كبير، وتجعل الفرد أكثر قابلية لأخذ واحد أو أكثر منها.

يُعرفنا تسلسل الجينوم البشري، أن الجينات التي تساهم في إحداث هذه الأمراض- وهي في الحقيقة صور متغيرة للجينات السوية، وليست جينات خاصة بالتدمير- يمكن تتبعها ودراستها. ففي عصر ما قبل رسم الجينوم البشري، نجح البيولوجيون- في حدود ضيقة- في التعرف على الصور المتغايرة variants لبعض الجينات، ولكن يتوقع من معرفة تسلسل الجينوم أن يُسرّع من تعقبهم واصطيادهم لتلك الجينات، وبصورة نظامية أكثر.

إن اكتشاف الجين المغاير في حد ذاته لا يؤدي أي خدمة للمريض، ولكن ذلك يقدم بداية ممتازة في فهم الآلية الصحيحة للمرض. يمكن للباحثين أن يتفحصوا البروتين الذي ينتجه هذا الجين المغاير، ويتعرفوا على الدور الطبيعي الذي يلعبه البروتين الأصلي في داخل الخلية، وكيف يشذ هذا الدور بسبب تغير الجين، ويحاولون التفكير في الآلية التي يساهم فيها هذا البروتين الشاذ في إحداث أعراض المرض.

إن الاقتراحات الحالية لتطوير معالجات طبية مبنية على المعارف المستنبطة من الجينوم يمكن أن تقابل بالنجاح أو ربما بالفشل، كما يحدث دائماً في مجالات البحث العلمي، ولكن هناك وجهة نظر منتشرة بين البيولوجيين، بأن عصراً جديداً قد بدأ.. يتم فيه تجميع المعلومات عن بيولوجية الجينات الفرادية التي عرفت في الماضي، وتُمكن من دراسة الخلايا- لأول مرة- بشكل كلي، على أساس واسع من معرفة الجينوم.

---

* الأمراض الخمجية: هي الأمراض التي تسببها الجراثيم والفيروسات، والفعل يخمج. والأمراض المتسببة تسمى الأخماج.

يعتبر الجينوم البنية التحتية التي توحد كل فروع علوم البيولوجيا، ومن هذا المنطلق، تعتبر واعدة في إسراع الخطى الفائق نحو تقدم العلوم الطبية. تتم معظم الدراسات البيولوجية الأساسية- مثل كيفية عمل الجينات والخلايا- على كائنات حية مخبرية مثل الفئران، وذبابة الفاكهة، والديدان المستديرة round worm وبعد ذلك يمكن تطبيقها على الإنسان. إن المعلومات التي يمكن أن تجنى من دراستها على تلك الحيوانات، يمكن ربطها بشكل أسرع جداً. ومعرفة علاقتها بالبشر، بعد أن تمكنا الآن من معرفة الجينوم الخاص بهذه الأنواع، وتم سلسلة الجينومات، ويمكن الآن مقارنتها مباشرة مع التسلسل في الجينوم البشري.

يستطيع أي باحث الآن، عن طريق تعامله مع عدة مفاتيح على الحاسوب، أن يقارن ويتأكد من أن تسلسل جين معين وجده في الفأر أو ذبابة الفاكهة، أو الدودة المستديرة، يوجد له جين مشابه في جينوم الإنسان. ولقد وُجد أن الفأر، هذا الحيوان الثديي، يشبه إلى حد كبير الإنسان على مستوى البنية الجينومية، ويعتبر مفيداً جداً حين محاولة إيجاد الدلالات والتفسيرات للجينوم البشري.

سيثبت الجينوم البشري أن لا غنى عنه من ناحية أخرى، فسيقدم الأساس الذي سيشرح، ويدمج جميع المعارف المتعلقة بجسم الإنسان. على سبيل المثال، بدأ البيولوجيون فعلاً تشريح ومعرفة فيزيولوجية القوقعة Cochlea، وهي العضو الخاص بالسمع، فيما يخص الجينات المسؤولة عن كل من مكوناتها **(5)**. لقد أمكن معرفة الوصف التشريحي لهذا العضو على المستوى الجيني،عن طريق دراسة أسباب الصمم الوراثي. إن آلية عمل الأذن دقيقة جداً، بحيث أنه إذا حدث أقل طفرة في أي من الجينات المسؤولة عن بناء مكونات الأذن، سيسبب فقداً للسمع. وعن طريق تلك الطفرات أمكن اكتشاف الجينات نفسها. من السهل تصور الوقت الذي سيتم فيه وصف أعضاء الجسم الأخرى من حيث الجينات المسؤولة عن تطورها في الجنين، وتأثيرها على مدى حياة الإنسان. باختصار، سيصبح الجينوم هو المرجع الموحد لشرح جميع بيولوجيا الإنسان، والعلوم الطبية.

بكلمات أخرى، ليس الجينوم مجرد سلسلة الدنا، إنه وسيلة لإعادة هيكلة علوم البيولوجيا والطب، وهو الطريقة التي ستُسرع السباق في مجال الاكتشافات الحيوية الطبية.

علاوة على الأهمية التطبيقية العملية، فإن الجينوم البشري له بصماته على حياة الإنسان. لا يُعَرف الجينوم معنى الحياة، ولا يرسم تفاصيل حياة أي فرد، وربما لا يصل إلى أسرار أعماق الوجود الإنساني، ورغم ذلك، يستطيع الجينوم أن يحدد بدقة شديدة، كل جزء من أجزاء كل خلية بشرية. ويحدد بدرجة عالية من الدقة خطوات التكوين من أول البويضة الملقحة، وحتى

يأتي الوليد. من ناحية أخرى، لا بد أن قوانين تركيب الدماغ مُسطَّرة في الجينوم، بالرغم من أن الجينات فقط هي المعروفة. إن الأفكار البشرية اللامتناهية والسلوك المتنوع والمختلف، من التعقيد بحيث لا يمكن أن تحدده المعلومات المتناهية والمحدودة الموجودة في داخل الجينوم، إلا أن بعض المعلومات السلوكية يمكن أن تكون منقوشة في داخله. فقد أعلن مسبقاً عن اكتشاف جينات تحدد السلوك الغذائي للدودة المستديرة، وبعض الجينات المحددة لطقوس الغزل في ذبابة الفاكهة. وقد يكون- بكل تأكيد- أو على الأقل من المحتمل، أن يكون الكثير من القوانين التي تتحكم في السلوك البشري كامنة فعلاً في الجينات.

لقد وجد أن لدى البشر عدداً أقل من الجينات مما كان يتوقع في العادة. يوجد لدى ذبابة الفاكهة حوالي 14,000 من الجينات، ويوجد حوالي 19,000 جين عند الدودة المستديرة، في حين يوجد لدى البشر حوالي 30,000 جين أو ما يقارب ذلك. ومن الواضح أن الزيادة الهائلة في التعقيد البنيوي بين الإنسان والدودة المستديرة لا يمكن أن يمثله هذا الفرق البسيط في زيادة عدد الجينات، ولكن لا بد من وجود عوامل أخرى، مثل البروتينات الأكثر تعقيداً في الإنسان، والتي تتيح تفاعلات أكبر فيما بينها.

حينما يفكر البيولوجيون في مدى وقع ما يحدثه الجينوم على أعمالهم، تحرك مشاعرهم في نفس الوقت، توقعاتهم من ممارساتهم العلمية بطريقة جديدة. إن كل تحاليلهم وتصانيفهم على الجينوم ستجري على الحواسيب، وهذه حالة ستجعلهم يُحَوسبون معظم أوجه البيولوجيا (البيولوجية الرقمية Digital biology) ... في السابق كان هناك نوعان من التجارب البيولوجية، نوع يجرى في الزجاج (أنابيب اختبار وقنينات) 'In Vitro'، والنوع الأخر يجري على حيوانات التجارب 'In Vivo'، والآن ظهر نوع ثالث من التجارب يطلقون عليه "في رقائق السيليكو" 'In silico'... يعني ذلك إجراء العمليات البيولوجية، باستخراجها من البيانات الجينومية من بنوك بيانات بعيدة Distant data banks... إن التعليمات الخاصة بتكوين أي كائن حي على هذا الكوكب، سواء حيوان الكسلان Slags أو الشجر من الفصيلة الصنوبرية، أو الطاووس أو بعض الطفيليات، أو الحيتان أو الدّبور، كلها مُعَرفة على خيوط الدنا، ويمكن ترجمتها بشكل معلومات رقمية Digital information وتخزينها في حاسوب من أجل تحليلها حين الحاجة إلى ذلك. لقد كتب اثنان من البيولوجيين حديثاً: "نتيجة لهذه الثورة العلمية، سيتحول علم البيولوجيا في القرن الواحد والعشرين، وبسرعة، إلى علم للمعلوماتية Information science، ستوضع الفرضيات في السيليكون بنفس المعدلات التي تجرى في أنابيب الاختبار".**(6)**

يتوقع بعض المراقبين تسارع الخطى في الأبحاث البيولوجية، لأن الكثير من البيولوجيين في العالم مرتبطون الآن بشبكة من بنوك المعلومات، يأخذون منها ما يحتاجونه "لقد بدأ علم البيولوجيا المرتبط بشبكة المعلوماتية سنة 1999... ونعتقد انه يتسارع على الدرجة التي ستصبح فيها معلومات الجينوم والبروتينات في متناول يد جميع العلماء، وسيحدث ذلك تغييراً هائلاً بالنسبة لوسط الأبحاث العلمية في العقد القادم "هذا ما قاله راندل سكوت Randal scott رئيس مجلس إدارة شركة إنسايت Incyte. **(7)**

يوجد سبب آخر حول أهمية الجينوم: فقد تُمثل بداية نقطة تحول عقلانية في مجال الأبحاث البيولوجية. إن النجاحات التي رافقت البيولوجيا الجزيئية جاءت نتيجة مبدأ الاختزالية الصارم – rigorous reductionism – بمعنى الاتجاه نحو إهمال الكائن ككل مهما كانت مثيرة في مقابل الاهتمام باختصاره إلى مكونات صغرى يمكن تعريفها بدقة وفهمها– وبالرغم من أن النقاد اتهموا العلماء بتجاهل كل الكليات وما هو هام في هذه الحياة، والتحول إلى دقائق الأمور، إلا أنه كان برنامجاً منطقياً وأساسياً أن يبدأ بنواحٍ من الحياة يمكن تحليلها، مثل الجينات والبروتينات والخلايا.

يمكن اعتبار تسلسل الجينوم البشري – بشكل ما – ذروة انتصار الاختزالية Reductionism، حيث أن الجينوم البشري يمثل جميع أجزاء تركيب وتشغيل الفرد. ولكن حتى يمكن فهم الجينوم، توجب على البيولوجيين أن يتوجهوا إلى معرفة كيف تعمل هذه الأجزاء مع بعضها. وعن طريق رقائق الجينات Gene chips التي تدير النشاط المتزامن لآلاف الجينات في الخلية، ستكون هناك إمكانية لأول مرة من دراسة الخلية الكاملة وهي تعمل، وربما يدخل علم البيولوجيا إلى مرحلة التصنيع، بينما يحاول الباحثون بناء ورسم السبل التي تربط بين الجينات في الجينوم وبين الكائن الحي.

قد يكون أهم تأثير أحدثه الجينوم البشري، هو انه وضع الأساس نحو التوجه إلى الاكتشافات الطبية بشكل منهجي وشامل. فبالنسبة لأي مرض تقريباً، يمكن للباحثين– من ناحية المبدأ– أن يبدؤوا بالبحث عن جذوره الوراثية في الجينوم البشري. وحتى الأمراض التي تسببها الجراثيم والفيروسات، يختلف الناس بشكل كبير من حيث مقاومتهم لهذه الأمراض، وأساس هذه المقاومة تتحكم فيها العوامل الوراثية، ومنذ عام 1995 كان البيولوجيون قد استطاعوا بشكل مسبق الكشف عن الجينومات لمعظم الأحياء الدقيقة الممرضة، بحيث يمكن تكوين مقاربات منهجية منتظمة للأمراض الخمجية أيضاً.

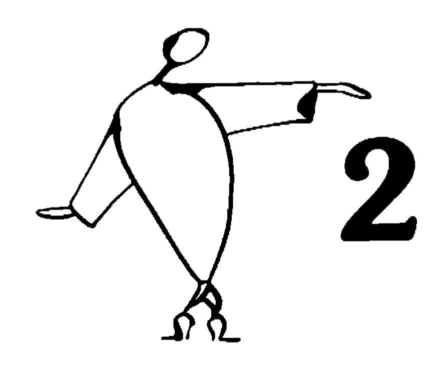
إن الاستراتيجية الشاملة التي جعلها الجينوم البشري ممكنة، هي انبعاث جديد إذا ما قورنت بالطرائق التقليدية للاكتشافات الطبية، واعتمادها القوي على المصادفة أو الإلهام **(8)**، أما في عصر الجينومات، Genomics يجب أن يكون الباحثون أقل اعتماداً على المصادفات السعيدة من

نوع ما حدث لألكسندر فلمنج Alexander Fleming أثناء اكتشافه للبنسلين. والواقع الآن، أن قوة تأثير الصادات الحيوية تضعف تدريجياً، وذلك للتكون المستمر لأنواع من الجراثيم استطاعت أن تحصل على الجينات المقاومة لهذه المضادات الحيوية. وبدلاً من أن ننتظر ظهور فلمنج جديد، يستطيع البيولوجيون الآن أن يمسحوا Scan جينوم الجرثوم الممرض للبحث عن نقاط ضعف في منظوماته الدفاعية، وعندها يمكن اكتشاف دواء أو لقاح يؤثر في نقاط الضعف هذه، بالنسبة لأي مرض يصيب البشر، يمكن للجينوم أن يوفر نقطة بداية جديدة وقوية.

إن الإعلان بتفوق هذا الإنجاز على ما سواه، والصادر عن البيت الأبيض، لم يكن بدون أساس واقعي ملموس. فمن الصعب أن يفكر الإنسان في أي إنجاز علمي يمكن أن ينافس في قيمته إنهاء الجينوم البشري. لقد كان ذلك نصراً علمياً مؤزراً أن يتمكن العلماء من سلسلة كامل الجينوم في أقل من خمسين عاماً بعد اكتشاف الدنا لأول مرة، واعتباره مخزن الشفرة الوراثية. وفي حقيقة الأمر، ما زال هدف الاتحاد أن يقدم الشكل النهائي للجينوم في سنة 2003 وذلك في العيد الخمسين لاكتشاف الدنا بوساطة جيمس واتسون، وفرانسيس كريك سنة 1953.

إن واتسون، وهو العالم الذي لعب أيضاً دوراً مركزياً في تكوين مشروع الاتحاد، كان حاضراً ضمن من حضروا في البيت الأبيض، ومن الصعب أن نتخيل كم كان سعيداً مع ما أدت إليه الأمور من نتائج. لقد تغلب على مقاومة الكثيرين من البيولوجيين المبرزين، ليكسب الدعم الحكومي لهذا المشروع، وعمل كأول مدير للمعهد القومي للصحة National Institute of Health (NIH) وبالرغم من ذلك فقد كان انتصار اليوم بالنسبة له متعة مشوبة بالألم. لقد انتهى مشروع سلسلة الجينوم البشري أو كاد، ولكن فنتر، ذلك الرجل الذي طالما نشأت خلافات شديدة بينه وبين واتسون وهو على رأس المؤسسة الحكومية، قد أخذ جزءً كبيرا مما كان يمكن أن يكون بكامله من نصيب واتسون، لتحقيق هذا المجد العلمي المميز.

ربما كان هناك بعض العزاء، بأن قام الرئيس كلينتون أثناء الاحتفال بتقديم واتسون والإشادة بمشاركته الأساسية في اكتشاف جزيء الدنا، وكذلك سلسة الجينوم. وبعد الاحتفال التف الصحفيون حول واتسون، محاولين استشفاف شعوره نحو هذا الحدث، إلا أن واتسون الذي يتميز بالصراحة إلى أقصى الحدود، لم يكن لديه الكثير ليقوله. لقد كان سكوته تعبيراً واضحاً عن أن سلسلة الجينوم، تغني في حد ذاتها عن أي تعليق، وأما عن شعوره بذلك التسابق الذي لم يكسبه، فلم تكن لديه النية أن يبوح به في آذان الغير.



2

السباق من أجل الانتهاء من الجينوم البشري

لقـــد طالت الحياة المهنية لجيمس واتسون في تاريخ العلوم البيولوجية، وذلك من أول اكتشافه لتـــركيب خـــيوط الدنا، وحتى بداية فك شفرة الجينوم البشري. ورغم أن الفاصل الزمني بين الحدثين استغرق سبعاً وأربعين سنة، إلا أن واتسون لعب دوراً مركزياً في كليهما، ولكن سلسلة الجيـــنوم، والذي كان يمكن أن يتوج حياته المهنية بالنصر المؤزر، اضطرته الظروف أن يتشارك فيه مع خصم كان أسلوبه وشخصيته ليست بعيدة عن شخصيته أو متباينة عنها.

إن ج كريج فنتر J Craig Venter – تماماً مثل واتسون- شديد التركيز على الأهداف، وذرائعي في طريقة تحقيقه لها. ويتصف كل من الرجلين بالصرامة إلى أبعد الحدود، وغالباً يتقبلان الأفكار والنقد اللاذع دون أن يرّدا الصاع صاعين كما يفعل غيرهما. إلا أن كلاهما بالرغم من ولعهما في إبداء صراحة غير دبلوماسية، ينجحان في تأليف أحزاب وتجمعات.

كـــان الصـــراع بين فنتر وبين الاتحاد الذي كونه واتسون، صراعاً سياسياً زيادة على الجانب الشخصـــي. كـــان الاتحـــاد يرى أن سلسلة الجينوم هي البنية التحتية الأساسية لمستقبل العلوم البيولوجـــية، ويعتـــبره طريقاً من أملاك الدولة، لكل عالم من علماء البيولوجي الحق في ارتياده والســـير علـــيه. أمـــا فنتر، فقد آمن أن هجومه المركزي على الجينوم، سيؤمن له مُنتجاً أفضل

وأسرع، وأن الأجر البسيط الذي ستضطر شركة سيليرا Celera أن تفرضه مقابل استعمال هذا المنـــتج مـــن قبل الأقسام الأكاديمية، لا يختلف عن ذلك الرسم الذي يُفرض للمرور في بعض الطـــرق العامة، أو الاشتراك في بعض المجلات العلمية. كانت فكرة واتسون لتوزيع مجهود عمل مشــــروع الجينوم على العديد من المراكز الأكاديمية ربما تكون من الناحية السياسية فكرة رائعة، ولكن ليس لها أفضلية تقنية حينما تخرج طُرق معيارية لعملية السلسلة. وأن توزيع المجهود على العديد من المراكز الأكاديمية، كل منها يعمل بطريقة مختلفة، ومعايير متباينة، وبدون مراقبة نوعية محـــددة quality control Standard، كـــل ذلك من وجهة نظر فنتر مضيعة للوقت، وصيغة مؤكدة للتأخير، إن لم تؤد إلى حدوث مأساة حقيقية.

وحـــين وجد واتسون وفنتر وجهتي نظريهما على مفترق الطرق، وكان ذلك بسبب الظروف أكثر منه إدانة كل واحد للآخر. كان على واتسون أن يزود اتحاده بالمال الآتي من الحكومات، ومـــن مؤسسة ويلكوم في لندن، قبل أن يتوفر له أي دعم تجاري. بالنسبة لفنتر فقد أنفق الجزء الأول من حياته المهنية في القطاع العام، وربما كان سيستمر فيه لو أن واتسون وأصحاب القرار الآخرين في الاتحاد قد وفروا له الدعم الذي طلبه منهم. ولكن فقط حينما رفض الاتحاد أن يتبنى أفكاره، ساعتها قبل فنتر المال الذي بدأ ينهال عليه من القطاع الخاص.

في الـــنهاية، وجد المراقبون صعوبة إلى أي من المتنافسين ينحازون، حيث أن كل منهما له مـــزاياه المختلفة. كان الاتحاد- الذي وضع لبناته واتسون، ثم من بعده فرانسيس كولينـــز Francis Collins - يعمل على مشروع غير أناني بكل تأكيد. في العادة يحتفظ العلماء الأكاديميون بنـــتائج أبحـــاثهم لأنفسهم لعدة أشهر، حتى يستطيعوا أن ينالوا فضل النشر، ويحصدوا أول الثمار لمكتشـــفاقم. ولكن علماء الاتحاد وافقوا منذ البداية على أن يجعلوا بيانات الجينوم البشري في متناول قواعد البيانات الخاصة بالدولة، ولا يكون لهم أي ميزة غير الفضل في إنتاج هذه البيانات.

بجانـــب عدم اهتمامهم بغير هذه الغاية، فقد كان الاتحاد، بتخطيط متعمد من واتسون، اتحاداً دولـــياً.. "لـــيس من الخير في شيء أن يمتلك الأمريكيون وحدهم الجينوم البشري" هذا ما قاله واتســـون **(1)**. وقـــد أدار حملة كبيرة من أجل انضمام بريطانيا وألمانيا واليابان إلى المشروع، ونتـــيجة مجهـــوداته شمـــل الاتحاد مختبرات في كل من بريطانيا، فرنسا، ألمانيا، الصين واليابان. وبالرغم من أن معظم العمل في تسلسل الجينوم قد تم في المراكز الموجودة في بريطانيا والولايات المتحدة الأمريكية، كما ساهم في دفع تكلفة 30% من المشروع مؤسسة ويلكوم في بريطانيا. إن تكـــوين الاتحـــاد وانفـــتاحه، دحض أي اتهام بأن الولايات المتحدة الأمريكية تحاول أن تنفرد بالموروث المشترك للبشرية وتستولي عليه.

لقـــد نجـــح الاتحاد في وضع مصدر معلوماتي لا يقدر بثمن تحت تصرف الباحثين، وفي الفترة الواقعة بين سنة 1998 وسنة 2000، حينما تم فك شفرة مجمل تسلسل الجينوم البشري، استطاع البيولوجـــيون أن يدخلـــوا على مواقع "بنك الجينات Gen Bank" وهو بنك البيانات الأساسية Database للدنا، والذي يدار من قبل المعهد القومي للصحة (NIH)، ويبحثوا عن الجينات التي تهمهم، في حين لم تكن مواقع شركة سيليرا للبيانات الأساسية، متاحة للباحثين إلا في بداية سنة 2001.

بجانب ذلك، لقد مثل الاتحاد الدولي نجاحاً تقنياً، وبالرغم من تكوينه اللامركزي وضخامته غير العملـــية، فقد تخطى جميع المعوقات، وسار على الصراط المستقيم إلى أن أكمل سلسلة الجينوم البشري في الوقت المحدد، وفي حدود الميزانية التي قُررت له، وهذا إنجاز هائل لمشروع حكومي.

ولكن كان هناك إنجاز مميز جداً في توجه فنتر، فحينما قام بحل شفرة الجينوم في وحدة منفردة، أتـــاح له ذلك أن يجني ثماراً لم يستطع أحد غيره منفرداً أن يجني مثلها. ولقد أظهر مقدرة تقنية ممتازة، وأحكاماً ثاقبة، جعلته يختار استراتيجية أسرع لفك شفرة الجينوم. وقد وضع مجهودات زائـــدة على العمليات الحاسوبية لكي يحقق هذه الاستراتيجية، ويتجنب أي مخاطر تقابله نتيجة لهـــا، ودحض كل الانتقادات المتسرعة لزملائه في الاتحاد الذين تنبؤوا بفشل تلك الاستراتيجية. وحيـــنما بدأت عجلات العمل تدور مسرعة في مختبره، وأثبتت خطته نجاحاً على اختبار أجري على جينوم ذبابة الفاكهة (الدروسوفيليا Drosophilia)، عندها سلسل الجينوم البشري في فترة جد قصيرة –عشرة أشهر– مما أدهش الجميع.

"في كل مرة تكون في حضرة واتسون، تشعر أنك في صحبة رجل استطاع فعلاً أن يغير تاريخ البشرية، وأن ذكراه ستظل باقية حتى بعد أن يذهب الجميع إلى العالم الآخر" هذا ما قاله فيليب شـــارب Phillip Sharp، وهو أحد البارزين في المعهد التكنولوجي بماسوشوستيس **(2)**. وقد صـــنف- هـــو وآخـــرون- واتسون وكريك في نفس الدائرة التي وُضع فيها شارلز دارون، وجريجور مندل، كشخصيات مفصلية في تاريخ علم البيولوجيا. وفي حين بقي فرانسيس كريك مســـيطراً على السنين الأولى في أبحاث البيولوجيا التي وضعت أساسات علم البيولوجيا الجزيئية Molecular biology، تحـــول واتســـون إلى مجال الإدارة العلمية، حيث أشرف على إنشاء أهم أقسام البيولوجيا العالمية، في هارفارد وبعد ذلك في كولد سبرينج هاربورCold Spring Harbor في لونج أيلاند، في نيويورك.

لا يـــوجد إنســـان يتخـــيل في حضرة واتسون أنه يتكلم مع شخصية عادية، فخصلات شعره البيضاء المتمردة توحي بأنه غير مهتم بالشؤون الروتينية، وحينما يتكلم يكاد ينفذ بنظرات عيونه

الــزرقاء خــلال المُتلقي، وفجأة يتقوس حاجباه، وتظهر علامات العجب على وجهه، وكأن وجهة النظر التي يشرحها، من الوضوح لدرجة أبهرته هو نفسه.

إن وضــوح الــرؤية هي الصفة الأساسية التي توجت الحياة المهنية لواتسون، لقد اكتشف بنية جزيء الدنا في سن الخامسة والعشرين، لأنه فهم قبل غيره أن هذه البنية يمكن أن تحمل الإجابة عن كيفية تخزين وانتقال المعلومات الوراثية. أما فرانسيس كريك فقد تخيل جزيء الدنا على أنه حلــزون مزدوج الخيط، أو سلسلتان ملتفتان على بعضهما في شكل حلزوني، ولكن واتسون كان هو أول من اكتشف كيف أن القاعدة في أحد السلسلتين لا بد أن تتحد بشكل متصالب Cross-link مع قاعدة أخرى في السلسلة المقابلة ليكون سُلماً في هذا الحلزون.

نفــس وضــوح الرؤية هي التي قادت واتسون- بعد أربعة عقود- لرؤية أهمية سلسلة الجينوم البشــري، وقال فيما بعد "كان من الواضح أننا لا بد من عمل ذلك" هذا ما اعتقده هو على الأقــل، أما بالنسبة لكثير من البيولوجيين فإنهم عارضوا الفكرة بكل عنف، والتي طرحت رسمياً من قبل روبرت سينشيمرRobert L.Sinsheimer من جامعة كاليفورنيا في سانتا كروز Santa Cruz في اجتماع عقد في سنة 1985 **(3)**. إلا أن وزارة الطاقة هي أول من التقط الفكرة، وأرسلها إلى مختــبراته القومية في لوس ألاموس Los Alamos National Laboratory، هذا المختبر متخصص في تصميم الأسلحة النووية، وكان الغرض المنطقي لتبني مشروع الجينوم آتياً من علماء بيولوجيا الإشعاعات، لرغبتهم في معرفة تأثير تلك الإشعاعات على الوراثة.

لقد آمن واتسون بشدة أنه لو كان للجينوم البشري أن تتم سلسلته، فلا بد أن يكون ذلك على يد بيولوجيين أكاديميين، وبالتالي يكون تحت إشراف ورعاية رؤساء من الحكومة الفيدرالية، أي مـــن المعهد القومي للصحة، (NIH) ولكن الكثيرين من علماء البيولوجيا عارضوا المشروع لهذا السبب، لأنهم خافوا من أن برنامجاً ضخماً للجينوم سيجعل الرؤساء المركزيين في النهاية يقللون من المنح المتاحة لهم.

من ناحية أخرى، عادة ما يعارض علماء البيولوجيا الجزيئية كل المشروعات التي من شأنها تجميع البــيانات فقــط، وفي رأيهم أن العلوم الجيدة، هي الدراسات الاستنتاجية، والتي تتميز بإجراء تجــارب ممــتازة، تختــبر فيها فرضيات خاصة حول كيفية عمل الطبيعة. إن العلم الاستقرائي Inductive Science- أي مجرد تجميع الحقائق- في رأيهم مثل هواية تجميع طوابع البريد، أكثر منه علماً حقيقياً. يقول دافيد بالتيمور David Baltimore رئيس جامعة روكفلر، وحالياً رئيس كالتــيك "إنني أعتقد أن علم البيولوجيا ظل فعالاً مثل صناعة الأكواخ، ومن المفضل أن يظل كذلك" **(4)**. ويقول روبرت واينبرج Robert Weinberg، وهو عالم في وراثيات السرطان في

معهد هوايت هيد في بوستون، إن سلسلة 97% من الدنا التي ترمز لجينات هو مجهود ضائع لأنه يقول "أعتقد أن ذلك سيبدو في النهاية بدون معنى بيولوجي" **(5)**.

لقد حث واتسون زملاءه على السعي لإيجاد دور للمعهد القومي للصحة في حل شفرة الجينوم، وحـرك اللوبي في الكنغرس للموافقة على زيادة الاعتمادات للمشروع. وبالرغم من أنه لم يكن يجري وراء منصب له، إلا أنه أصبح جلياً أن واتسون هو الخيار الأنسب لقيادة فريق المشروع، وفي أكتوبـر سـنة 1988 عين أول مدير لمكتب أبحاث الجينوم، التابع للمعهد القومي للصحة (NIH) وظل في هذه الوظيفة حتى استقال سنة 1992.

وبسـرعة وضـع واتسون العناصر الأساسية لاستراتيجية الاتحاد الدولي، وكان قراره رائعاً في توزيع المعاهد الخاصة بسلسلة الجينوم، في جامعات عديدة على طول البلاد، بدلاً من تأسيسها في موضـع مركـزي، وبذلك أطفأ بشكل رائع سعير المعارضة الأكاديمية لنوعية الأبحاث التي تـتحكم فيها الحكومة، كما ساعدت هذه الخطة على توزيع الأموال على مؤسسات متعددة، وهو تخلص حصيف من أخذ الموافقة السنوية من الكونجرس على مثل هذه المشاريع الضخمة.

ولأن واتسون كان يتوقع الحاجة إلى إيجاد الدلالات للجينوم البشري وكل مكوناته حينما ينتهي العمل فيه، أصدر تعليماته بأن تجري سلسلة الجينومات لعدة كائنات حية أخرى، كجزء مكمل لمشروع الجينوم البشري. وشمل الاختيار جرثومة الأشريكية القولونية Escherichia coli والدودة المستديرة C. elegans وذبابة الفاكهة Drosophilia والفأر.

أعلن واتسون عن بداية المشروع في أكتوبر سنة 1990، وتنبأ أن ينتهي المشروع في حوالي سنة 2005، وقـدر التكاليـف المـتوقعة بحوالي ثلاثة بلايين دولار أمريكي، وكان هذا التنبؤ أحد التقديـرات الرائعة التي تدل على خبرة تقنية فائقة. لقد كانت الميزانية المُسلم بصحتها تضع في حسبانها أن تكاليف تسلسل الدنا ستنخفض بشكل كبير مع تطور التقنيات واكتساب الخبرات. وأمـا التنبؤ بزمن انتهاء المشروع، والذي بدا يحمل في طياته الكثير من التفاؤل في ذلك الوقت، فقد أثبت أيضاً أنه ممكن تحقيقه.

إحـدى البصمات الأخرى الدالة على تفوق واتسون، هي ما دعا إليه، من عمل مشروع موازٍ حـول الدراسـات الأخلاقـية والقانونية المترتبة على إتمام مشروع الجينوم البشري. لقد كان واتسون سباقاً دائماً في قوله أن الأمور الأخلاقية التي تؤدي إليها الدراسات البيولوجية الجديدة لا بد أن تُعرض على الجمهور لمناقشتها، في حين أن الكثيرين من زملائه البيولوجيون يفضلون الـبقاء خلـف الأبـواب المغلقة، دون إثارة الزوابع في أجهزة الإعلام أو في الكونجرس. كان

واتسون أكثر استعداداً لمجابهة المناقشات الساخنة للجمهور. وكان يؤمن أنه إذا كان لا بد من قبول الفوائد الطبية المستقبلية لعلم البيولوجيا- وخاصة تلك الخيارات الجدلية المغيظة التي أدت إليها التطورات في علم الوراثيات- في تلك الحالات لا بد للعالِم البيولوجي أن يبدو رائقاً ونظيفاً، وعلى الأقل بعيداً عن وصمة التفوق العرقي Eugenics. لقد كان متحمساً بشكل خاص نحو إدانة هذا الموضوع لأن أحد المدراء السابقين له في إدارة مخبر كولد سبرينج هاربر Cold Spring Harbor Laboratory كان شارلز دافينبورت Charles Devenport، الذي كان أحد زعماء حركة التفوق العنصري الأمريكي التي قامت في الثلاثينات من القرن العشرين.

كان أحد أوائل القرارات التي أخذها واتسون كمدير لمشروع الجينوم في المعهد القومي للصحة - وحتى دون الرجوع إلى رؤسائه - هو تخصيص 3% - (زيدت بعد ذلك إلى 5%) - من ميزانية المشروع تصرف على دراسة الشؤون الأخلاقية والاجتماعية المترتبة على سلسلة المشروع **(6)**.

بالرغم من أن المبادرة الإدارية لمشروع الجينوم البشري بدأت في الولايات المتحدة الأمريكية، ولكن جذورها العملية كانت ثابتة في بريطانيا، حيث وضع أساساتها اثنان من العلماء المميزين، فريد سانجر Fred Sanger وسيدني برنر Sydney Brenner، وكلاهما عمل في كمبردج، تابعين إلى مجمع الأبحاث الطبية في بريطانيا (MRC) Medical Research Council لقد اكتشف سانجر طريقة لسلسلة الدنا، وبرنر وفر البيئة البيولوجية التي نَما من خلالها مشروع الجينوم البشري.

ولد برنر وتعلم في جنوب أفريقيا، وكان برنر لعدة سنوات صديقاً حميماً لفرنسيس كريك، وزميله في معمل البيولوجيا الجزيئية التابع لـ(MRC) في كامبريدج ببريطانيا. وفي السنوات التي تلت اكتشاف بنية جزيء الدنا، استطاع برنر وكريك أن يتصورا- من خلال تجربة رائعة- الطريقة التي تخزن بها المعلومات في تسلسل القواعد المرصوصة على طول خيط الدنا- تتوضع هذه القواعد في ثُلاثيات تسمى كل منها الرامزة Codon، كل ثلاثة قواعد تمثل أحد الأحماض الأمينية، وهي الوحدات العشرون المكونة لجزيئات البروتين. فعلى سبيل المثال GGA تُرمَز للغلايسين، GCA ترمز للألانين، TAC ترمز للتيروزين، وهكذا.. أما الحروف C،G،T،A فتمثل الحروف الأولى من أسماء القواعد الأربعة في الدنا. لا توجد فواصل بين الثلاثيات، وبالتالي فالموضوع حرج جداً بالنسبة لآليات الخلية لقراءة شريط الدنا، بمعنى يجب التعرف دائماً على أول حرف من كل ثلاثية، ولو حدث عن طريق الخطأ أن حرفاً واحداً قد فقد، فإن آليات الخلية ستفك الشفرة من الحرف الثاني من الثلاثية؛ وتتكون مجموعة مختلفة تماماً من الأحماض الأمينية، ولا يقدر البروتين الناتج على أداء وظيفته.

الـــبروتينات عـــبارة عن جزيئات متعددة الأوجه، تقوم تقريباً بكل العمليات الحيوية التي تجري داخل الخلية، وتتكون من سلاسل طولية من الأحماض الأمينية مع بعضها البعض بآلات مصنعة للـــبروتينات في داخـــل الخلية تسمى الريباسات Ribosomes، متوضعة خارج النواة في محيط الخلـــية. كانـــت إحدى الأحجيات التي قابلت البيولوجيا الجزيئية هي كيف تنتقل المعلومات الخاصـــة ببناء البروتينات من داخل النواة، والمخزنة على شرائط الدنا، إلى الريباسات في هيول الخلـــية. واستطاع كريك وبرنر وآخرون، أن يستنتجوا أن الخلية لا بد أن تنسخ كل جين وأن هـــذه النســـخة هـــي التي تنتقل من النواة إلى الريباسات، هذه النسخة تصنعها الخلية من الرنا (RNA) وهو جزيء مشابه للدنا أطلق عليه الرنا الرسول Messenger RNA.

هذه المعلومات التي استغرقت حوالي عقد من الزمان بعد اكتشاف جزيء الدنا في سنة 1953، هي التي أرست قواعد البيولوجيا الجزيئية، وهو العلم الذي يدرس الخلية على مستوى ما تحتويه مـــن جزيئات، وحينما حل الكثير من الباحثين المشكلة المركزية في البيولوجيا الجزيئية، بدأ برنر وكريك إجراء الكثير من الأبحاث في مواضيع أخرى تستحوذ على اهتمامهما، واختارا معضلتين في علم البيولوجيا، هما كيف يتكون الكائن الحي من البويضة، وتركيب الجهاز العصبي.

قرر برنر أنه يحتاج إلى نموذج جديد من حيوانات التجارب لدراسة هاتين المعضلتين، ووجد أن ذبابة الفاكهة - الدروسوفيليا، وهي حشرة صغيرة طالما استعملها علماء الوراثيات في المخابر- وهي رغم صغرها تمتلك جهازاً عصبياً شديد التعقيد، وأنه من السهل اختيارها من أجل إجراء تحاليله، كما اختار برنر كائناً حياً آخر، في منتهى الصغر، هو نوع من الديدان تسمى الممسودة Nematodes أو الـــدودة المستديرة Caenorhabditis elegans، ووجد أنها الكائن الحي المثالي لاستقصاءاته. يبلغ طول هذه الدودة حوالي واحد ميلي متر، وتعيش في التربة، وليس لها علاقة بـــدودة الأرض، تتغذى الدودة على الجراثيم، وتعيش حوالي ثلاثة أسابيع، وهي حياة قصيرة، ولكـــنها كافية بالنسبة لعلماء الوراثة ومناسبة جداً للدراسة. كانت النتيجة الكبرى الأولى التي خـــرجت مـــن مشـــروع برنر حول هذه الدودة، هي دراسة عن تطورها، قام بها زميله جون سلستون John Sulston. كان العمل يدل على البراعة والألمعية، وبعد مجهود مضنٍ فوق المجهر، اســـتطاع سلستون أن يرسم كل خلية موجودة في هذه الدودة الصغيرة. مُن وقت أن كانت بويضة إلى أن أصبحت دودة كاملة مكونة من 959 خلية في الدودة المتكاملة. وبعد ذلك توجه سلستون مع زميل آخر يدعى آلان كولسون Alan Coulson إلى مشروع كبير آخر، هو رسم خريطة الجينوم لهذه الدودة.

يعـــني رسم الخريطة الجينومية لعالم الوراثة التعرف على معالم محددة أو مناطق واسمة على طول شـــريط الدنا الطويل جداً. إن الدنا الموجود في الكروموسوم- كل كروموسوم هو خيط واحد موصـــول من شريط الدنا- ملفوف في بروتين خاص يحتويه، ويتحكم في آليات عمله. يحتوي الكروموسوم على حوالي 100 مليون وحدة، كل وحدة تسمى النوكلوتيد، ولكن عادة ما يشار إلـــيها باســـم القاعدة للاختصار، وهو الجزء المتغير من النوكلوتيدات والذي يحمل المعلومات، وعـــادة مـــا يقال زوج القواعد Base Pairs لأن كل قاعدة على خيط الدنا تتحد مع القاعدة المـــوافقة علـــى الخيط الآخر المقابل لها. أما المكونان الآخران لكل نوكلوتيد فهما سكر يسمى ديـــوكس ريـــبوز، وحامض الفوسفوريك. هذان الجزيئان يكونان العمود الفقري لخيط الدنا، حيث يتحد الفسفات في كل نوكلوتيد مع السكر للنوكلوتيد الذي يليه.

تـــتحد القاعدة أيضاً مع جزيء الديوكس ريبوز ويتجه إلى الجهة المقابلة للخيط المقابل، حيث تـــتقابل كـــل قاعـــدة مع القاعدة الموافقة لها. يوجد أربعة أنواع مختلفة من القواعد كما سبق وذكـــرنا، وتُكَون هذه الأربعة الألفبائية في الدنا، واثنان من القواعد أكبر من الاثنين الآخرين، وحـــتى يتم الفراغ الفيزيائي المناسب بين الخيطين، توجب أن تتحد إحدى القواعد الكبيرة في أحـــد الخيطين مع القاعدة الصغيرة على الخيط الآخر لتكوين زوج القواعد. تسمى القاعدتان الكـــبيرتان: الأدنـــين Adenine ويرمـــز لها بالحرف (A) والثانية الغوانين Guanine ويرمز لها بالحـــرف (G)، أمـــا القاعـــدتان الصـــغيرتان فهما الثايمين Thymine ويرمز لها بالحرف (T) واليوراسيل Uracil ويرمز لها بالحرف (C).

تقـــول قاعدة التزاوج التي اكتشفها واتسون وكريك، إن القاعدة (G) تتزاوج دائماً مع القاعدة (C) في الخـــيط المقابل، أما القاعدة (A) فتتزاوج دائماً مع القاعدة (T) في الخيط المقابل. يطلق البيولوجـــيون علـــى احد خيطي الدنا "الخيط المُعَين Sense strand" وهو الخيط الذي يحمل الرســـالة الوراثـــية. أما الخيط الثاني فيسمى "الخيط اللامُعَين Antisense strand" لأن قواعده مـــتممة وتـــتحد مع قواعد الخيط المعين. ولكن الجينات موجودة على كلا الخيطين (الجين هو شـــدفة من الدنا ترمز لبروتين ما) وبالتالي فإن التعريفات "مُعين ولا مُعين" تطبق موضعياً فقط وليس على كامل شريط الدنا.

تصـــور وجود كتاب يحتوي على كلمة واحدة تحتوي على مائة مليون حرف، وكل الحروف مكـــونة مـــن أربعـــة فقط، هي (A,T,C,G) وهذا يمثل طول كروموسوم بشري واحد تقريباً. تســـتطيع الآلات التي تقرأ تسلسلات الدنا أن تحل شفرة قطع من الدنا تحتوي على حوالي 500 مـــن القـــواعد، ولكن بعد أن يقطع الكروموسوم إلى قطع طول كل منها 500 قاعدة. وتقرأ

الآلات وتفك شفرة كل منها، بعدها لا بد من إعادة وصل هذه القطع بنفس الترتيب حتى يعود الكروموسوم كما كان قبل القطع.

سُهلت عملية إعادة وصل القطع بنفس الترتيب عن طريق علامات أو واسمات موجودة ومعروفة على طول الكروموسوم، هذه الواسمات هي تسلسلات معروفة وفي أماكن محددة من الدنا. وحتى لو كانت قصيرة من سبعة أحرف فقط، فنادراً ما تتكرر على طول الجينوم المكون من 3 بليون حرف. اكتشاف تلك التسلسلات القصيرة عند مواضع مختلفة، والتي يمكن أن تعمل كواسمات يطلق عليها البيولوجيون "رسم الخريطة Mapping".

لقد نجح سلستون وكولسن في رسم خريطة الكروموسومات الستة للدودة المستديرة بعملهما مع روبرت ووترستون Robert Waterston الذي يعمل في جامعة واشنطن في سانت لويس- ميسوري، وهو أحد البيولوجيين الأمريكيين عمل على الدودة المستديرة في مختبر برنر. يتكون كامل جينوم الدودة المستديرة من 97 مليون زوج قاعدة base pair في الدنا، وهو طول ضخم جداً ولكن بالكاد يصل إلى واحد من ثلاثين من الجينوم البشري. ومع ذلك، فحقيقة إمكانية رسم هذه الخريطة هي أول برهان ملموس، أنه يمكن سلسلة أي دنا مثل جينومات الحيوانات.

لقد وضع سلستون وكولسن ووترستون خريطة الدودة المستديرة في عرض عقد في اجتماع في مختبر كولد سبرينج هاربور في ربيع 1989. إن الطبعة التي خرجت من الحاسوب، لصقت على ألواح خشبية، وعلقت على طول الحائط الخلفي للحجرة.

واتسون الذي كان يُقسِّم وقته في ذلك الحين بين كولد سبرينج هاربور، ومكتبه الخاصة بالجينوم في المعهد القومي للصحة (NIH)، كان معجباً بهذه الخريطة. يتذكر سلستون أنه رآه مبتهجاً. دعا واتسون الباحثين الثلاثة إلى مكتبه، ومعاً خططوا لبدء عمل تسلسل الجينوم للدودة. كان عليهم أن ينتهوا من سلسلة مليون قاعدة في ثلاث سنوات، وذلك بتمويل مشترك بين ميزانية واتسون في المعهد القومي للصحة (NIH)، ومن مجلس الأبحاث الطبية في بريطانيا (MRC).

كان هذا كافياً للبدء، ولكنه أقل بكثير من التعهد لسلسلة كامل الجينوم للدودة المستديرة. قال ووترستون في وقت لاحق: "إن جيم (واتسون) يساوره الشك، لقد كان على استعداد أن يعطينا طولاً كافياً من الحبل، لكي نشنق أنفسنا به. إن نقطة الخلاف هي هل سنتمكن من تحقيق ذلك في المدى الزمني الذي أتيح لنا؟ مع استعمالنا لنفس الطرائق والاستراتيجيات التي اقترحناها. لقد قال لي كثير من الناس إنني شخص أحمق، وإنني ألقي بكل تاريخي المهني عرض الحائط".

بالنســبة لسلستون، كان هو الآخر سعيداً بأنه استطاع أن يكسب عون واتسون ودعمه المالي، ولكــن كان يتملكه الذعر في نفس الوقت لضخامة المهمة التي وافق على القيام بها. إنه يتذكر حيــنما كان يقف مع ووترستون على رصيف محطة سيوست في لونج أيلاند لأخذ القطار إلى نيويورك "لقد قلت لبوب إن باب السجن قد انغلق علينا، لقد سمعت صوت الانغلاق".

إن الرهان الذي لعبه واتسون بالنسبة للثنائي سلستون- ووترستون، برهن على نجاحه لدرجة أن المراكز التي قادها كلا الباحثين أصبحت فيما بعد العمود الفقري لجهود الاتحاد الدولي من أجل سلســلة الجينوم البشري. ولكن قبل أن ينبثق إلى الوجود هذا التحالف الذي يضم دولاً حول الأطلنطــي، استقال واتسون من وظيفته كمدير لمشروع الجينوم البشري التابع للمعهد القومي للصــحة (NIH)، وذلك بسبب بعض المصادمات البيروقراطية التي أثارها أحد العلماء المجهولين سابقاً في المعهد واسمه كريج فنتر J. Craig Venter.

لقــد قضى فنتر شبابه في الممارسة الجادة لرياضة ركوب الأمواج Surfing، ثم ممارسة السباحة أثناء قضائه فترة الخدمة العسكرية. ثم أُرسل إلى دانانج كمجند مدرب للإسعافات الطبية أثناء الحرب الفيتنامية، وأثارته التجربة التي رأى فيها معاناة الجرحى، واختار أن يكون طبيباً. ولكنه قــرر بعد ذلك أنه يمكنه المساهمة بنصيب أوفر بالنسبة للطب من خلال البحث العلمي، وقضى عشــر ســنوات يبحث عن الجين الذي يُرمِّز للمستقبلة الموجودة في العضلة القلبية، والتي تتأثر بهرمون الأدرينالين.

وعلــى عكس شخصية واتسون الذي يحبس نفسه في قوقعة، تحيط به هالة من الرفعة والسمو، كــان فنتر عذب المعاشرة، وسهل الوصول إليه، كان يصطحب بنفسه الزائرين لشركة سيليرا، وفي طريقه كان يصافح الحاجب بنفس الدفء الذي يصافح به زملاءه العلماء. ولم يغير النجاح من شخصيته أي شيء، اللهم إلا أنها اضطرته أن يضع ربطة عنق، ويلبس هندام رجال الأعمال، بدل القميص المفتوح، وبنطال الجينــز.

لا يعتــبر فنتــر مــن المفكرين الثابتين على مفاهيم ثابتة معينة مثل معظم البيولوجيين في محيط واتســون. ولكــنه بالأحرى يُعتبر تقنياً من الدرجة الأولى. ولديه مهارة خاصة في التعامل مع الآلات، ومعرفة مدى ما يمكن أن تقدمه إليه، ويدفع تلك الآلات إلى أقصى ما يمكن أن تؤديه من أعمال. ولقد وهبه الله نعمة نفاذ الصبر والتململ، فهو بكل جد يريد أن يدفع بما يقابله من مشاكل علمية بأسرع ما يمكن إلى النتائج النهائية، مستعيناً بكل ما يمكن أن تقدمه له التقنيات الحديــثة. ولــه براعة خاصة في الاعتراف بحسنات وميزات أفكار غيره، ولديه من الثقة العالية

بالـــنفس مـــا يجعله يستغلها، دون أن يحرم صاحبها من أن يعترف له بالفضل. لقد كان زميله هاملتون سميث Hamilton Smith هو أول من اقترح محاولة سلسلة جينوم أول جرثومة، وربما مَثّل هذا العمل أكبر انتصار في حياة فنتر. اقترح سميث أيضاً أن تكون سلسلة الجينوم كله عن طـــريق تقطيعه كله مرة واحدة "طريقة قذيفة المدفع Shotgun method" .. أخذ فنتر الفكرة واســـتطاع استغلالها منذ ذلك الوقت بدل استراتيجية "Mapping strategy" التي اتبعها الاتحاد الدولي. أما ميشيل هانكابيللر Michael Hunkapillar من شركة بيوسستم applied Biosystem فهـــو الـــذي دعا فنتر للسباق مع الاتحاد الدولي في سلسلة الجينوم البشري. وأما الطريقة التي استعملها فنتر لهذه السلسلة فكانت اقتراحاً من اثنين من الباحثين، جيمس ويبر James Weber ويوجين ماير Eugene Myer قُدم اقتراحهما إلى جماعة الاتحاد الدولي ورُفض.

وبينما يرى البيولوجيون الآخرون المخاطر فقط، كان فنتر يرى المخاطر ويجد الوسيلة لتخطيها، والنتيجة أنه غالباً ما كان يحقق انتصارات في أعمالٍ، كان حكم منافسيه عليها بالفشل.

إن الأنس الذي كان ينشره فنتر على من حوله، كان عكس الكآبة التي عادة ما كان يسببها علمـــاء الاتحـــاد الدولي. ولكن أحياناً كان من الواضح أن بعض أعضاء الاتحاد هم البادئون بإلقاء الضربات أولاً. فبعد شهر من إعلانه عن نيته تجاه سلسلة الجينوم البشري، أكد ماينارد أسلن Maynard Oslon من جامعة واشنطن، في سياتل، أمام لجنة الكونجرس "بأن استراتيجية فنتـــر ربما تنجح لبعض الوقت، ولكنها بعد ذلك ستقابل مشاكل مأساوية، حينما يحاول أن يسد الفراغات الكثيرة التي سيخلقها الحاسوب، حينما يتم تجميع أجزاء الجينوم مع بعضها".

شـــارك سلســـتون ووترستون في الهجوم بعد عدة أشهر، حيث أبديا وجهة نظرهما لقُرَّاء مجلة ساينس Science بأن من المحتمل أن تكون طريقة فنتر "غير مناسبة على الإطلاق". **(10)**

ولكن الإهانة التي أثرت فيه أكثر من غيرها، والتي ذاق فيها كيف يمكن أن يكون طعم المرارة، من قِبل جماعة الاتحاد، حينما يشعرون أن مصالحهم الحيوية في خطر. وكان ذلك واضحاً حينما قام واتسون في جلسة لاجتماع عام من رجال الشيوخ الأمريكيين في يوليو سنة 1991.

كـــان فنتر في ذلك الوقت يعمل في المعهد القومي للصحة (NIH)، وكان غير معروف خارج دوائر حقل الجينوميات - (الحواسيب التي تعمل على الجينومات)- وحيث أن معظم اهتماماته تركـــزت على التقانة الآلية، فقد مكنه ذلك من بناء علاقة وثيقة مع شركة "بيوسستم التطبيقية Applied Biosystem" وهـــي شركة أمريكية متمركزة في كاليفورنيا، وكانت هي أول الشركات

التي أخرجت آلة تستطيع أن تسلسل الدنا آلياً، وذلك بعملية رموز كيميائية مقروءة عن طريق الحاسوب. وكانت مخابر فنتر في المعهد القومي للصحة هي المركز الرئيسي الذي استخدم لتجربة واختبار هذه الاجهزة.

لقد وضع فنتر هذه الأجهزة في استعمالات تَحِفُّها المجازفة والمخاطرة، فمعظم الجينوم –على الأقل في الحيوانات– عبارة عن دنا غير مفيد، لا يرمز إلى جينات. في حين يمكن التعامل مباشرة مع الجينات، بأن يجعل الخلية نفسها، والتي تعرف كيف تقرأ جينومها، هي التي تبحث عن الجينات وتجدها.

حينما ينشط أحد الجينات، تصنع الخلية نسخة منه Transcript، وهذا ما يطلق عليه الرنا المرسال messenger RNA... يخرج من داخل النواة إلى الهيول (السيتوبلازم)، حيث يستخدم بوساطة آلية خاصة تُصَنع البروتين الذي يرمز له هذا الجين. كانت خطّة فنتر هي أن يحاول أسر الرنا المرسال الذي تكونه الخلية، وأن يسلسل نهايتي هذه القطعة من الرنا... هذه القصاصات الصغيرة المسلسلة، بالرغم من أنها لا تمثل كامل تسلسل الجين، إلا أنها تكون كافية في كثير من الحالات للتعرف على الجين نفسه، وذلك عن طريق البحث في بنوك بيانات الدنا، ومقارنة هذه النتف أو القصاصات مع تسلسلات دنا الجينات المعروفة الوظيفة. يمكن استعمال هذه القصاصات من الرنا المرسال لتحديد موضع الجينات على جزيء الدنا الأصلي. وبما أن هذه القصاصات قد أتت من جينات منشطة أو ما يسميه البيولوجيون "جينات معبر عنها Expressed genes" أطلقوا عليها " نتف التسلسل المعبرة Expressed Sequence tags" (ن ت م EST)...

لم يخترع فنتر (ن ت م) ولكن كان الأول في استخدامها على نطاق واسع، وبالتالي وجد عدة مئات من الجينات غير المعروفة سابقاً، والتي كان معبر عنها Expressed في خلايا المخ البشري.

قررت برنادين هيلي Bernadine Healy، وكانت مديراً للمعهد القومي للصحة في ذلك الوقت، أن وكالتها لا بد أن تسعى للحصول على براءة اكتشاف تسلسلات جينات المخ التي وجدها فنتر، حتى لو لم يكن هناك سبب آخر غير منع دول أخرى من أخذ هذه البراءات أولاً... كما يجب إثارة النقاش حول موضوع ما إذا كان هناك حق لاستخراج براءات للتسلسل الجزيئي لبعض الجينات... عارض كثير من العلماء الأكاديميين هذه الفكرة بشدة، قائلين إنه من السخف، والتناقض مع المنطق أن تُستخرج براءة اختراع لجين ليس من المعروف أنه يلعب أي دور في الخلية.

عارض واتسون أيضاً مسألة إعطاء براءات اختراع للتسلسل الجزيئي، وذلك ولو جزئياً لخوفه من التسابق المسعور لأخذ براءات الجينات، مما يؤدي إلى انهيار الاتحاد الذي كونه.

وفي استجواب أمام أعضاء مجلس الشيوخ، كان واتسون أحد الشهود فيه، أعلن فنتر أن مؤسسته، المعهد القومي للصحة، يسعى لأخذ براءات اكتشاف بالنسبة لجينات المخ التي اكتشفها. وفي محاولة منه للتقليل من أهمية براءات الاختراع، صرح واتسون أنه سيكون من الجنون المطلق أن تؤخذ البراءات على تسلسلات جزئية للجينات، وأضاف، وبدون أي مبرر، إن آلات سلسلة الدنا يمكن أن تديرها مجموعة من القرود **(11)**.

أحدث موضوع أخذ براءات الاكتشاف صدعاً عميقاً بين واتسون، والذي تم اختياره ليرأس مشروع الجينوم البشري في المعهد القومي للصحة من قبل الرئيسة السابقة السيدة هيلي، والسيدة هيلي نفسها. عند ذلك أخذت هيلي مجموعة من القرارات البيروقراطية ضد واتسون، وأثارت بعض التساؤلات حول بعض المشاكل المالية، وبالرغم من الحكم لصالحه بأن الموضوع لا أساس له من الصحة عن طريق مسؤولين كبار، إلا أن واتسون قدم استقالته بشيء من الاشمئزاز في أبريل سنة 1992.

لم يكن لفنتر دور خاص في موضوع أخذ البراءات، ولكن كان فقط ينفذ تعليمات السيدة هيلي، وكان المصدر الأكبر لإحباطه هو أن طلباته للمعهد القومي للصحة (NIH). لأخذ منح من أجل سلسلة أجزاء من الجينوم البشري، كانت ترفض أو تؤجل عن طريق لجان من العلماء الخارجيين الذين يراجعون ما يتعلق باقتراحات الجينوم، في حين، كان يمكن لواتسون أن يتخطى مثل هذه اللجان الخارجية عن طريق تكوين لجان مراجعة داخلية، ولو كان موجوداً ما تم ذلك. وكتب فنتر- الذي نفذ صبره- خطاباً إلى واتسون قال فيه: "إن كل ما يشغل بالي هو البيروقراطية اللازمة كإجراء من ضمن تقييم إعطاء المنح، فتقديمها لا يكون بنفس السرعة، التي يتم فيها التطور في مجالنا" **(12)**.

ولاحت بارقة أمل في تحرير فنتر من قيود التأخير بسبب البيروقراطية، والإعاقات التي يضعها العلماء في طريقه وفي طريق مؤسسة الجينوم، حينما ظهر احد المغامرين الرأسماليين، اسمه والاس ستاينبيرج Wallace H. Steinberg، وهو رئيس مجلس إدارة "مؤسسة الاستثمار في الرعاية الصحية Healthcare Investment" أثار اهتمام هذا الرجل طريقة "نتف التسلسل المعبرة EST" التي وصفها فنتر، واحتمالات نجاحها. واقترح أن يُكَون شركة خاصة لتنفيذ هذا العمل، ورغم أهدافه التجارية، فإن ستاينبرج طرح اهتمامه بهذا المشروع من ناحية وطنية صرفة، فقد جاء عنه قوله "يا إلهي، إذا لم يتم هذا الأمر بشكل حقيقي في الولايات المتحدة الأمريكية، فهذه نهاية التقنية الحيوية في أمريكا" **(13)**.

ولكن فنتر الذي ما زال يعدُ نفسه باحثاً أكاديمياً، صمم على تكوين معهد لا يهدف إلى الربح التجاري، وعلى هذا الأساس نشأت شراكة غريبة بين الاثنين، يدير فنتر المعهد اللاتجاري لأبحاث الجينوم، والذي ستدعمه منحة مقدارها 70 مليون دولار أمريكي من شركة اسمها "علوم الجينوم البشري Human genome sciences"، ويكون لهذه الشركة حق الاستفادة التجارية بعد ذلك من مكتشفات فنتر. وقد اختار ستاينبرج لرئاسة شركته "علوم الجينوم البشري" باحثاً في مواضيع الإيدز من جامعة هارفارد، يدعى ويليام هازلتين William Haseltine... في يوليو سنة 1992، أي بعد ثلاثة أشهر من استقالة واتسون، ترك فنتر أيضاً المعهد القومي للصحة (NIH)، آخذاً كل مجموعته التي تعمل معه تقريباً، وعددهم ثلاثون شخصاً. ومنذ تلك اللحظة، أخذ كل من الرجلين واتسون وفنتر مسارين مختلفين، وبين الحين والآخر تظهر بين المسارين بعض المناوشات.

في معهد الأبحاث الجينومية، والذي اختار له فنتر اسم المغامر (TIGR)، استمر في أول الأمر في استعماله طريقته (نتف التسلسل المعبرة EST)، بحيث استطاع في نهاية الأمر أن يأسر تلك النتف من معظم الجينات البشرية. هذا النجاح سبب له من الهم والحزن بنفس مقدار السعادة تقريباً. فقد كان بإمكان العلماء الأكاديميين أن يطلعوا على قواعد البيانات database لكل ESTs المكتشفة في شركته TIGR، ولكنهم يغضبون إذا طُلب منهم أن يُطلعوا الغير على بياناتهم عن الجينوم البشري، قبل أن يتمكنوا من نشرها في حال أرادوا أن يأخذوا عليها براءة اكتشاف. من ناحية أخرى، فإن المناصرين لعلماء الاتحاد الدولي كانوا غير راضين عن طريقة EST، برغم كونها الطريق السريع الذي يوصلهم إلى اكتشاف جينات جديدة. وكان قلقهم مبنياً على الخوف من أن الكونجرس قد لا يكون مستعداً للموافقة على الدفع لعملية سلسلة الجينوم البشري، إذا ادعى فنتر أنه استطاع أن يتصيد معظم الأجزاء المهمة، أي معظم الجينات.

في سنة 1993، أخذت اهتمامات فنتر منحىً مختلفاً، لقد أصبح صديقاً مع هاملتون سميث Hamilton O. Smith وهو بيولوجي يعمل في جامعة جونز هوبكنز. وحصل على جائزة نوبل سنة 1978 لاكتشافه الإنزيمات الحصرية Restriction enzymes... تستعمل هذه الإنزيمات في آلية رائعة وخبيثة للدفاع، تصنعها الجراثيم ضد الفيروسات التي تهاجمها وتفترسها. (تقطع الإنزيمات الحصرية شريط الدنا عند تسلسل قصير وخاص جداً من القواعد، أما الجرثومة الصانعة للإنزيم الحصري، فلا يوجد هذا التسلسل القصير فيما تملكه من دنا، وبالتالي أي دنا غريب يهاجم الجرثوم تقطعه هذه الإنزيمات دون أن يتأثر هو بذلك، تعتبر الانزيمات الحصرية أدوات لا غنى عنها بالنسبة للبيولوجيين، ويستخرجونها من الجراثيم، ويستعملونها كمقصات كيميائية لتقطيع شريط الدنا عند أماكن محددة.

اقتـــرح سميث على فنتر أن يسلسل جينوم أحد الجراثيم، في ذلك الوقت كان أطول قطعة شريط دنا DNA أمكن سلسلتها تتكون من 100,000 زوج قاعدة من الدودة المستديرة... C. Elegans وكان انتصـــاراً حققه سلستون ووترسون ونشراه في السنة السابقة. تتكون جينومات معظم الجراثيم من مليون زوج قاعدة أو أكثر. وحينما كان واتسون مديراً لمشروع الجينوم البشري التابع للمعهد القومـــي للصحة (NIH)، اختار جرثومة تسمى الإشريكية القولونية Escherichia Coil، وهي إحـــدى الجـــراثيم المفضلة لإجراء الأبحاث في المعامل، من أجل سلسلة الدنا الخاص بها. ولكن جينوم هذه الجرثومة ضخم جداً 4,6 مليون زوج قاعدة، وكانت جامعة وسكنسون التي أوكل إليها هذا العمل تتقدم ببطء.

اقتـــرح سميث على فنتر أن يقوم بسلسلة الجرثومة المفضلة إليه والتي تسمى المستدمية النـــزلية Haemophilus influenza، وهذه الجرثومة -رغم اسمها- ليس لها علاقة بالإصابة بالإنفلونـــزا الفيروسية. كان جينوم هذه الجرثومة أسهل في التعامل حيث كان طوله 1,8 مليون زوج قاعدة. كمـــا اقترح سميث أيضاً استراتيجية جديدة لعملية السلسلة، فبدل أن يتم البدء في رسم خريطة mapping الجينوم بإيجاد سلاسل واسمة على طول شريط الدنا، كما فعل سلستون-ووترستون بالنســـبة للدودة المستديرة، كانت فكرة سميث أن يتخطوا هذه الخطوة التي تستغرق وقتاً طويلاً ومجهوداً شاقاً، وذلك باستبدال الطريقة بتقطيع كل شريط الدنا في الجينوم على قطع عشوائية، ويجرون ذلك عدة مرات حتى يحصلوا على نماذج مختلفة لهذه القطع في كل مرة، ويتحققوا من وجـــود تـــراكبات مختلفة يستطيع الحاسوب عن طريقها أن يجمع هذه القطع ليكون الشريط الكامل للدنا مرة أخرى.

عـــرفت هـــذه الطريقة "بقذيفة المدفع لكامل الجينوم Whole genome shotgun" لأنها تقطع كامل الجينوم مرة واحدة كأنه مزق بوساطة قذيفة مدفعية. هذه القطع الصغيرة المتكونة تؤخذ، ويضـــخم كل منها أو يُستنسل cloned عن طريق إدخال كل قطعة وغرزها في جينوم جرثوم. وحـــين تكاثـــر الجرثوم، يؤخذ الدنا منها، ونكون قد حصلنا على نسخ عديدة جداً من الجزء المغروز، يمكن عندها استغلاله في السلسلة عن طريق آلات السلسلة Sequencing machines .

أعلن فنتر في اجتماع عقد في مايو سنة 1996، أنه نجح في سلسلة كامل جينوم جرثوم المستدمية النـــــزلية Haemophilus، وكان وقع الخبر كالصاعقة في الأوساط العلمية، وانتشرت شهرته بحـــيث تعـــدت العالم المحدود لسلسلة الجينوم، وحيث أن سلسلة جينوم جرثوم المستدمية كان الأول مـــن نـــوعه، فقد أعطى البيولوجيون إمكانية التفحص في الآليات الوراثية الأساسية التي تحتاجها الكائنات الحية، حرة المعيشة، وبشكل أكثر شمولاً في طبيعة الخلايا الحية بشكل عام (في

ذلك الوقت كان قد تم سلسلة الجينوم لكثير من الفيروسات، ولكن الفيروسات ليست كائنات حرة المعيشة Free-living organisms، أي تستطيع الحياة باستقلال، ومادهّا الوراثية تتراوح بين 5000 إلى 200 ألـــف وحدة، فيها مجموعة قليلة من الجينات، بسيطة ولكنها من الخبث بحيث تتيح لها المقدرة على اختطاف آليات الخلية التي تهاجمها وتستعملها لصالحها).

كان إعلان فنتر درامياً بشكل خاص، لأنه خرج على المجتمعين بدون سابق إنذار، فلم يعتد أن يعلن عن نتائج مؤقتة في المؤتمرات العملية، كما هي العادة في الأوساط العلمية الأكاديمية، ولكنه انتظـــر حـــتى يـــتمكن من الكشف عن أمر واقع فعلاً، وذلك في المؤتمر السنوي العام لعلماء الجـــراثيم، وللجمعية الأمريكية للأحياء الدقيقة American Society of Microbiology. وحتى تكمـــل المفاجـــأة، ويكون هو الخبر الأول فيما ينشر، ذكر في أثناء الاجتماع أنه أنهى سلسلة جيـــنوم جرثوم آخر وهو المتفطرة التناسلية Mycoplasma وأن هناك تفاصيل أكثر سيتم نشرها فيما بعد.

لقد طور فنتر في شخصيته عادة الإعلان عن أهداف كبيرة وضخمة.. فمثلاً ينتظر علماء الاتحاد الدولي المتخصصون في سلسلة الجينومات أن يتنبئوا له ببعض الفشل، في الوقت الذي يخبئ تحت يديـــه النـــتائج التي حصل عليها مسبقاً، حتى يعلن فجأة وعلى نحو غير متوقع، عن تحقيق هذا الهدف الكبير.

بالنسبة لجينوم جرثومة المستدمية Haemophilus فقد تقدم طالباً منحة من المعهد القومي للصحة (NIH) لسلسلة الجينوم، في حين كان قد انتهى من حوالي 90% من العمل بسرعة فائقة وسراً. وجاء جواب المعهد بالرفض لأن لجنة المراجعين review panel وهي لجنة تضم العديد من خبراء الجيـــنوم في الاتحاد الدولي، حكمت بأن الطريقة التي يتبعها من غير المحتمل أن تكلل بالنجاح، وأنها بذلك لا تستحق الدعم. **(14)**

لقـــد كـــان الانتصار والنجاح أكبر من أن يكون حلو المذاق فقط، لأن إعلان المعهد القومي للصحة عن القيام بسلسلة جينوم أول جرثومة، وهي الأشريكية القولونية، والتي تعيش في داخل الأمعاء، كان متأخراً عن المعياد المحدد له. وعن طريق اختيار طريقة مناسبة وواعدة، وبالرغم مما تحمله من مغامرة وخطورة، استطاع فنتر أن ينتزع جائزة كبرى من بين أصابع البيروقراطية التي خذلته ورفضت مشروعه.

أســـرع علمـــاء كـــثيرون بالاعتـــراف بما أنجزه: "إن هذه في الحقيقة لحظة رائعة من لحظات التاريخ"... جاء هذا الاعتراف الكريم من فريدريك آر بلاتنر Frederic R. Blattner من جامعة

ويسكونسون، وهو الذي يقود مجموعة المعهد القومي للصحة (NIH) المسؤولة عن مشروع سلسلة جينوم الإشريكية القولونية، وتابع يقول "إن هذا يوضح المقدرة على رسم جميع سلسة جينوم الكائن الحي، ومن تلك النقطة يمكن التوصل إلى الجينات، وهذا ما حلم به كل علماء الوراثة لمدة طويلة من الزمن".

بيَّن فنتر للصحفيين - ربما لشغفه أن يسمع تشجيع واتسون - مقالاً كتبه واتسون يقول فيه كم يكون عظيماً إذا استطاع أحدهم أن يرسم تسلسل جينوم أحد الجراثيم: "حينما يتم وصف كامل الجينوم لأحد الجراثيم- الخمسة ملايين قاعدة المكونة للإشريكية القولونية مثلاً- سيمثل ذلك لحظة استثنائية في التاريخ" هذا ما كتبه واتسون قبل ثلاث سنوات **(15)**... ومدح واتسون إنجاز فنتر، وأطلق على عملية سلسلة جينوم المستدمية "أنها لحظة عظيمة في تاريخ العلم "وأضاف واتسون" بعد الكشف عن حوالي 1000 جين، يبدو أننا بدأنا نتعرف ما هي الخلية" **(16)**. ولكن رغم هذا النجاح الذي حققه فنتر، يبدو لم يكن كافياً أن يجذبه إلى داخل الدائرة السحرية لعلماء البيولوجيا التي يوافق عليها واتسون.

أصبحت المقالة التي نشر فيها تسلسل جينوم المستدمية إحدى أهم المقالات التي يرجع إليها في الآداب العالمية **(17)**.

مع هذا النجاح ومع ما تبعه من جذب الانتباه، استطاع فنتر أن يؤمن الاعتمادات المالية من أجل معهده. كان هو والسيد هازلتين، المدير الإداري لمعهد "علوم الجينوم البشري" لا يتمتعان بعلاقة حميمة مع بعضهما. كان هازلتين يعمل سابقاً كاختصاصي في علوم الوراثة في جامعة هارفارد، وكخبير في الإيدز، يمتلك شخصية قوية آسرة، لطيف ومهذب، وموهوب في الحديث، وله ميول نحو الشهرة، واكتساب القوة والنفوذ. أما زوجته جال هيمان Gale Hayman فقد شيدت شركة لأدوات التجميل، وعرفت بأنها تسوق الرائحة الأكثر مبيعاً تحت اسم جورجيو بيفرلي هيلز Giorgio Beverly Hills. كان هازلتين أيضاً الأمين العام لمؤسسة سياسية في واشنطن تعتبر مخزناً للأفكار السياسية. وبالرغم من أن الرجلين - فنتر وهازلتين - يعتبران من الأغنياء متعددي الملايين، إلا أن فنتر ما زال على تماس مع من دونه، إلا أن هازلتين يرى متعة في الإحساس بالثروة، ويسعد كل السعادة في أن تلتقط له الصور وهو في سيارته الليموزين.

يعتبر هازلتين نفسه الأكثر ميلاً لأن يطبق معلومات الجينوم في مجال الصحة. وكان يطور بشكل مباشر أدوية، وله منتجات توضع تحت التجارب الأكلينيكية. في حين يدعي أن فنتر شخصيه غير مستقرة، ودائماً في تنقل من موضوع إلى آخر، ويهتم بشكل مفرط بالجينوميات المقارنة

Comparative genomes أي العلاقة بين الجينومات التابعة لأنواع الكائنات المختلفة. أما رأي فنتر الذي يصف به هازلتين هو أنه يضفي على نفسه ادعاءات كثيرة للنجاح، مثل الكثيرين من الأكاديميين البيولوجيين، ولكن لا يقول أي واحد منهم ما هي هذه النجاحات، لأن أهم ما يدعونه لم يتم نشره.

بعد موت رئيسهم دالاس ستاينبرج في يوليو سنة 1995، لم يعد يوجد أي واحد يستطيع أن يفرض التوافق بين الاثنين. كان غرض هازلتين أن يستعمل طريقة EST التي ابتدعها فنتر لاكتشاف بعض نواتج الجينات التي يمكن أن تستخدم في أدوية نافعة. وكان يبغي أن يفعل ذلك بسرعة قبل أن تقوم بذلك شركات الأدوية، وأن يحول شركته إلى مصدر هام وقوي لأدوية مبنية على علوم الجينوم.

ولكن فنتر ما زال يتطلع إلى العالم الأكاديمي، وفضل أن يكتشف مجاهل عالم الجينوم، ورفض من ناحية أخرى أي تواصل تجاري مع شركة "علوم الجينوم البشري"، وهذا الموقف جعل هذه الشركة موضع شبهات بين الجماعات الأكاديمية. وفي سنة 1997 قطعت شركة "علوم الجينوم البشري" وشركة تيجر TIGR كل ما بينهما من علاقات. وحتى يتحرر تماماً من سلطة هازلتين، أبدى فنتر أنه لا يتنازل عن أقل من 38 مليون دولار، كان هذا هو المبلغ الذي اضطر هازلتين لدفعه لشركة TIGR، والذي ناله فنتر كتعويض في هذا الطلاق **(18)**.

وحتى يمكننا أن ندرك كيف ضرب فنتر ضربته التالية، فمن المفيد تتبع خيط يقودنا في طريق سلسلة الجينوم، وهذا ما يتعلق بالآلة التي تقوم برص القواعد ومعرفة ترتيبها في جزيء الدنا.

كما حدث بالنسبة للدودة المستديرة التي هيأت الطريق نحو مشروع الجينوم البشري، فإن مصدر هذه الآلات التي تسلسل الدنا، كان أيضاً في دوائر البيولوجيين الذين يعملون في مخابر البيولوجيا الجزيئية التابع لمجلس الأبحاث الطبية في كامبريدج ببريطانيا.

كان أول جينوم تم سلسلته هو فيروس يسمى ϕX174، وقيل أن عدد النوكليوتيدات هو5375 (ثم عُدل الرقم إلى 5386)، وتم هذا العمل في سنة 1977، بعد مجهود استغرق 13 سنة، وكان من قام بهذا العمل هو فرد سانجر الذي يعمل بمخابر مجلس الأبحاث الطبية في كامبريدج. إن سانجر أقل شهرة من كريك وواتسون، إلا أن منزلته في العلوم البيولوجية لا تقل عنه بحال من الأحوال، فهو الذي اكتشف الطرق الكيميائية لتعيين ترتيب الأحماض الأمينية في جزيء البروتين، وكذلك ترتيب وحدات النوكليوتيدات في شريط الدنا، ونال جائزتين لنوبل لكل إنجاز منهما. كان فرد سانجر هو أول من بين أن البروتينات مكونة من سلاسل من الأحماض

الأمينـــية، كـــل واحدة منه تتحد مع الأخرى، فإذا ما عدنا إلى جزيئات الدنا، وهي الجزيئات الكـــبرى الثانـــية في الخلايـــا الحـــية، فقـــد طور طريقة عبقرية لمعرفة كيفية إيجاد التسلسل للنوكلوتيدات، واستخدم فيروس ϕX174 لتطبيق هذه الطريقة.

تعتمد طريقته -والتي تستعملها الأجهزة الآلية التي تقوم بالسلسلة هذه الأيام على نفس المبدأ- بأن قطعة الدنا المراد سلسلتها، تستنسخ عدة مرات بإنـــزيم للاستنساخ. ثم يوضع الإنـــزيم مع محلول النوكليوتيدات الأربعة التي تكون جزيء الدنا، ولكن جزء من أحد النوكليوتيدات (على سبيل المثال الأدينين) يكون تقليداً للأدينين الأصلي في كل شيء، ولكنه لا يستطيع أن يتحد مع النوكلوتيد اللاحق في شريط الدنا المتنامي.

إذا أضـــفنا مـــع إنـــزيم استنساخ الدنا محلولاً يحتوي على 100% من الأدينين الزائف، فسيعني ذلك أن الإنـــزيم سيبدأ الاستنساخ حتى يصل إلى موضع يوجد به الأدينين، فيتوقف عن تكوين السلسلة. ولكن إذا احتوى المحلول على نسبة معينة من الأدينين الزائف، عنده يستنسخ الإنـــزيم أطوالاً مختلفة من شرائط الدنا، وكل واحدة منها توقف عند موضع للأدينين. هذه المجموعة من قطع الدنا غير كاملة الاستنساخ تحتوي على معلومات كاملة وهي موضع الأدينين في كل مكان على شريط الدنا.

يمكـــن معـــرفة هذه المواضع إذا أخذنا هذه القطع المستنسخة، وجعلناها ترحل على هلامة من الجـــيلاتين في مجال كهربائي، ستتوقف القطع عند أماكن معينة على الهلامة اعتماداً على طولها، حيث ترحل أقصر القطع أسرع من الأطول منها، ولأن الأدينين الزائف موسوم بمادة مشعة فإن كـــل قطعة من الشريط تبين موضعها إذا وضعت لوحة فوتوغرافية تحت الهلامة، حيث تتكون خطوط سوداء عند موضع كل أدينين.

وبـــنفس الطـــريقة يمكن عمل ثلاثة محاليل، كل واحد منها يحتوي على قاعدة زائفة (الغوانين والســـيتوزين والثايمين T،C،G)، وبعد استعمال الطرق الآلية، لم يعد على البيولوجيين إلا قراءة الخطوط على هذه الألواح الفوتوغرافية، ومنها يمكن التعرف على الترتيب لجميع النوكليوتيدات في الـــدنا. فـــإذا كان ترتيب القطع حسب طولها هي الغوانين ثم السيتوزين ثم السيتوزين مرة أخرى ثم الأدينين فإن الترتيـب يكتب كالتالي G-C-C-A

يحـــتوي النوكلوتيد الزائف على سكر يسمى داي دي إكسي ريبوز Dideoxyribose في مكان دي إكســـي ريبوز Deoxyribose، ومن أجل ذلك سميت طريقة سانجر للسلسلة سلسلة الداي دي إكســـي ريـــبوز. إن هذا الاكتشاف كان إنجازاً بطولياً فعلاً، ولكنه لم يكن بالقوة الكافية

لسلسة أي جزيئات من الدنا أكبر من جينوم الفيروسات، والمتقدرات Mitochondria، وهي الوحدات المسؤولة عن إنتاج الطاقة في داخل الخلايا. حتى جينوم الجراثيم كان أكبر من أن تسلسله طريقة سانجر، وإذا كان لا بد من استعمال هذه الطريقة لسلسة الجينوم البشري، فإن الأمر يتطلب مجموعة من 1500 عالم، ولربما استغرقت المهمة مائة سنة **(19)**.

لم تتم سلسلة الدنا بشكل كبير إلا بعد أكثر من عقد من الزمن، وهي المدة التي احتاجها التقدم التكنولوجي، والعلماء لكي يطوروا طرقاً آلية لنفس الطريقة اليدوية التي استعملها سانجر. كان المكتشفون الأوائل لتلك الطرق الآلية هم مجموعة من البيولوجيين والمهندسين الذين يعملون في المعهد العالي للتكنولوجيا بكاليفورنيا، تحت قيادة لوروي هود Leroy Hood، ومجموعة أخرى في شركة بيوسيستم التطبيقية Applied Bio System والتي أُنشئت في سنة 1981 لاستثمار اختراعات مجموعة لوروي هود.

إحدى الخطوات الحرجة في طريقة سانجر، كانت استبدال الذرات المشعة التي استخدمت في تلك الطريقة لوسم النوكليوتيدات بمادة تألقية،واختبرت أربعة ألوان تألقية، واحدة لكل نوع من القواعد (ACGT)، وبالرغم من وجود هذه الصبغات التألقية بكميات ضئيلة جداً، إلا أنه يمكن تضخيم التألق الناتج عنها بالتنشيط بشعاع من الليزر، مما يجعل قراءتها سهلة عن طريق الأجهزة المعدة لذلك. تكونت المجموعة التي طورت أول جهاز لشركة بيوسيستم لقراءة تسلسل الدنا بهذه الطريقة، من هود Hood ولويد سميث Lloyd M. Smith والأخوين ميشيل وتيم هانكابلر Michael &Tim Hunkapillar **(20)**.

وبشكل مستقل طورت شركة (إل كي بي فارماسيا LKB Pharmacia) في السويد جهازاً مماثلاً لقراءة تسلسل الدنا باستعمال الأصبغة التألقية.

كانت إحدى الميزات للمجموعة التي ترأسها هود والتي تدل على بعد نظرهم، هي أنهم تخيلوا وصمموا جهاز قراءة تسلسل الدنا، حتى قبل أن يتحقق البيولوجيون مدى احتياجهم الشديد إليه. "كانت هناك نزعة كبيرة من الشك في البداية فيما إذا كانت هناك ضرورة للعمل الآلي" هذا ما قاله ميشيل هانكابيلر، وأضاف: "إن سلسلة الدنا كانت عملية يدوية ناجحة. إن الناس لم تقدر قيمة الأتمتة، تماماً كما حدث بالنسبة لأتمتة سلسلة البروتينات" والتي قام فريق هود نفسه بتطوير جهاز لسلسلة البروتينات **(21)**.

لأن فنتر كان من العاشقين لاستغلال التكنولوجيا، فقد استغل استعمال أول جهاز أنتجته شركة بيوسيستم لسلسلة الدنا، حينما كان ما زال يعمل في المعهد القومي للصحة. كان أول

جـيل من أجهزة السلسلة تستعمل طريقة سانجر بفضل النوكليوتيدات على شريحة من هلامة الجـيلاتين مصـنوعة من مادة سامة تسمى عديد الأكريلاميد Polyacrylamide. كانت هذه الأجهزة هي "حمير الشغل" لكل البيولوجيين العاملين في حقل الجينوم، في كل المدة الممتدة من أوائـل إلى أواسـط التسعينات من القرن العشرين، ولكن كانت هناك مشاكل في دقة الأداء، حـيث كانت أحياناً تتداخل بعض الخطوط المنفصلة مع بعضها، علاوة على أن تحضير الهلامة كان عملاً شاقاً يحتاج إلى عدد كبير من الفنيين ذوي الأجور العالية.

بدأت شركة بيوسيستم العمل على إنتاج نموذج جديد لآلة فصل تسلسل الدنا بأن تمرر سلاسل الـدنا خلال أنابيب دقيقة جداً بدلاً من تمريرها على شرائح الهلامة المصنوعة من الأكريلاميد. مـنعت هذه الأنابيب الشعرية تداخل الخطوط المفصولة، كما أن هذه الآلات أرخص في تكلفة تشغيلها لنقص عدد الفنيين، ورخص مواد التشغيل.

في خـريف سنة 1997 حينما قاربت أجهزة تسلسل الدنا عن طريق الأنابيب الشعرية أن تنتج في السـوق، أيقن ميشيل هانكابلر- الذي أصبح الآن رئيساً لشركة بيوسيستم- مقدرات هذه الأجهزة على التفوق على الأجهزة السابقة التي كانت تستعمل شرائح الهلامة. فهذه الأجهزة لا تحـتاج للوقت الذي كان يستخدم في صب شرائح الهلامة، ويمكن للأجهزة الجديدة العمل لمدة 24 ساعة متواصلة مع مراقبة لا تتعدى 15 دقيقة.

لم يتخط الاتحاد العام الهدف، ولا الجدول الزمني الذي وضعه واتسون سنة 1990، فقد كان من المتوقع أن ينتهي من سلسلة الجينوم بحدود سنة 2005، وتنبأ بأن تحدث معظم السلسلة في السنوات الأخيرة. لم يكن قد تم سلسلة أكثر من 3% من كامل الجينوم حتى أوائل سنة 1998، وقد آمن هانكابلر بأنه مع استعمال مجموعة من الأجهزة بشكل جيد – والتي سميت لاحقـاً (بريزم Prism 3700) – يكون بالإمكان سلسلة الجينوم البشري أبكر من ذلك بكثير، إذا أشرف عليها الرجل المناسب.

ولأنـه عمـل مع فنتر لمدة عقد من الزمان، كان قد لاحظ مهارته الإدارية لشركة TIGR وفي الحـال عرف هانكابلر من هو هذا الرجل المناسب الذي يمكن أن يحقق له حلمه الطموح. في ينايـر سنة 1998، دعا هانكابلر، فنتر ومارك آدامز Mark Adams – وهو زميل وصديق حميم لفنتـر– لمقابلته في مقر شركة بيوسيستم في مدينة فوستر، خلف مطار سان فرانسيسكو، وبدأ هانكابلر يستعيد ما حدث بينهم "لقد استدعينا كريج مع آدامز في يناير، وقلنا أننا فعلاً نريد أن نتناقش حول تَصَور ضخم لما يمكن أن تقوما به، يمكنكما فعلاً القيام بسلسلة الجينوم البشري، ورد كـريج لا بد أنكم خرجتم عن صوابكم" لقد أمضينا عدة أيام نبحث الأمر ونحسب كل

شـــيء، ورأينا أنه ربما فعلاً يمكن عمل هذا المشروع، وذهب كريج وزميله، وأعادوا حساباتهم وأعدنا حساباتنا"**(22)**.

أبدى هانكابلر بأسلوب المهندس المختصر رأيه في المجازفات والمخاطر التي ستقابل كلا الرجلين، وكـــان يعلـــم أن زبـــائن شركته في الاتحاد الدولي سيعارضون أن يكون هو الذي يمدهم بالأجهـــزة، وفي نفس الوقت يقوم بمنافستهم في عملية سلسلة الجينوم، وبالأجهزة الجديدة المعـــتمدة علـــى الأنابيب الشعرية التي طورتها شركة فارماسيا Pharmacia. كان بإمكان شـــركة بيركن-إلمرز Perkin-Elmers- وهي أصل شركة بيوسيستم- أن تستثمر مبلغاً أولياً قدره 75 مليون دولار أمريكي، في فرع جديد لها، يقوم بسلسلة الجينوم. ولكن ما سَهل المجازفة بالنسبة لهانكابلر، حقيقة أنه ببدئه مجهوداً منافساً لسلسة الجينوم، فإنه سيضاعف الحجم المحتمل لمبيعاته في السوق، من ناحية أخرى فإن ثمن جهاز 3700 Prism كان حوالي 300,000 دولار أمريكي، وهو ضعف ثمن جهازهم السابق، وكان له حد ربح جيد.

بالنسبة لفنتر، كان حجم الجينوم البشري أكبر ب 1500 مرة من جرثومة المستدمية Haemophilus، ولم يكن هناك أي ضمانات أن المشاكل الخاصة، بما فيها التكرارات الكثيرة من سلاسل الدنا، يمكن حلها على الإطلاق. وحتى يقبل عرض هانكابلر، عليه أن يترك معهده الآمن الذي لا يعمل من أجل الـــربح التجاري، ويدخل حلبة سباق مع الاتحاد الدولي، وهو منافس يتمتع ببداية في العمل مر عليها أكثـــر مـــن عقد، ويأخذ الدعم من حكومة الولايات المتحدة، بجانب أهم مؤسسة خيرية في العالم وهي ويلكوم ترست، كما يوجد به مجموعة من خيرة الخبراء البيولوجيين.

ولكـــن في نفـــس الوقت حينما يفكر في الهبة التي نـــزلت عليه من السماء، وذلك بأن ينتزع مشـــروع الجيـــنوم البشري من أيادي الاتحاد الدولي، فكيف له أن يقاوم؟؟ لقد شعر فنتر على الدوام أن الجينوم البشري يمكن سلسلته بطريقة أسرع من طريقة الاتحاد الدولي، وكان يؤمن أن "طـــريقة قذيفـــة المدفـــع Gunshot" الـــتي استعملها هو وسميث في تعامله مع جينوم جرثومة المســـتدمية، يمكن تطبيقها أيضاً على الجينوم البشري. يمكن لطريقة "قذيفة المدفع" أن تتحاشى طريقة "رسم الخريطة Mapping" الصعبة والمنهكة، وتحمل الكثير من الأخطاء، والتي استعملها علمـــاء الاتحـــاد. كانـــت هذه الطريقة تستلزم سلسلة الجينوم عدة مرات، مرة بعد مرة، حتى يـــتأكدوا مـــن وجـــود تطابق بين شدف الدنا، وحتى يمكن وصلها إلى الشريط الأصلي مرة أخرى... كانت المشكلة الرئيسية هي وجود تسلسلات مكررة، وهي أحد الألغاز التي يحملها الجيـــنوم البشري، حيث أن برامج الحاسوب يحدث فيها تشويش حينما تقابل سلاسل من الدنا لها نفس التكرارية عدة مرات عبر شريط الدنا.

وبدون أن يجدوا حلاً لهذه الإشكالية، تخيل فنتر وآدامز وهانكابلر أن عليهم أن يسلسلوا الجينوم البشري عشر مرات. ولو عرفنا أن الجينوم البشري يحتوي على ثلاثة بليون زوج قاعدة في طول شـــرائط الدنا، وأن أجهزة السلسلة تستطيع تحليل الشدف التي يبلغ طول الواحدة منها حوالي 500 زوج قاعـــدة، فمعـــنى ذلـــك أن عليهم أن يقطعوا الجينوم إلى 60 مليون شدفة. وأجروا حســـاباتهم علـــى أنهم لو استعملوا مائتي جهاز من الأجهزة الجديدة، فبإمكانهم سَلسَلة الجينوم البشري في مدى ثلاث سنوات، بمعنى آخر قبل عام 2000.

علـــى هـــذا الأساس، تكون فرع جديد من شركة بركين-إلمر Perkin-Elmer مهمته سلسلة الجيـــنوم البشـــري، وسمـــي هذا الفرع فيما بعد شركة سيليرا- (الأصل اللاتيني للكلمة يعني الســـرعة). ولكن من أين يأتون بالمال؟ كانت الخطة العملية التي وضعها هانكابلر وفنتر وتوني هـــوايت وايـــت Tony White، المديـــر التنفيذي لشركة بركين-إلمر، هو أن يُدخِلوا صانعي الأجهزة العلمية في مجال الجينوميات، وذلك بجعل شركتهم مخزناً للمعلوماتية. وستفرض رسوماً معيـــنة تمكـــن المشتركين من الدخول على قواعد البيانات Databases للجينوم البشري، وفي مـــرحلة لاحقة، الإطلاع على الجينومات الأخرى، وستوفر برامج عالية التقانة، بآخر ما توصل إلـــيه فـــن المعلوماتـــية، لتحليل هذه البيانات. وبالرغم من سعي الشركة لأخذ بعض براءات الاكتشـــاف لبعض الجينات، فإنها لن تحاول أن تحجر أو تخفي البيانات الأساسية عن الجينوم، كما تفعل بعض شركات الجينوميات مثل إنسايت Incyte وشركة علوم الجينوم البشرية.

ظلـــت هذه الخطة طي الكتمان إلى أن تسربت بعض الأخبار إلى صحيفة نيويورك تايمز في 10 مايو سنة 1997، وأعطى فنتر إلى رئيس الاتحاد تحذيراً مدته يومان على قبول مخططه، وذلك بأن أخـــبر فرانسيس كولن رئيس مكتب مشروع الجينوم في المعهد القومي للصحة (NIH)، والذي تبع واتسون في رئاسة هذا المكتب، وكذلك إلى هارولد فارموس Harold Varmus مدير المعهد القومي للصحة.

كـــان رد فعل هذين الرجلين على هذا الإنذار، أن يلائما بين برنامج الاتحاد وبين مبادرة فنتر، وأن يدعـــوه هـــو في تحمـــل عبء سلسلة الجينوم البشري، ويحولا مجهود ونشاط البيولوجيين الأكاديمـــيين الـــذين يدعمهم المعهد القومي للصحة (NIH) إلى الخطوة الثانية. والتي لها نفس الأهمـــية، وهي ترجمة أو إيجاد الدلالات لأجزاء الجينوم. لقد قال كولنـــز كرد فعل لمبادرة فنتر "لقـــد طفح الكيل بما يحتويه، وأن الموارد لعمل ذلك تصل على حافة متطلباتنا، وبالتالي فخطتنا هي أن ندمج برنامج الاتحاد مع برنامج كريج، ويمكن للمعهد القومي للصحة (NIH) أن يسلك منحى آخر بأن يعمل على جينوم نماذج أخرى مثل الفأر مثلاً".

ولكن هل سيقبل الكونجرس فكرة ترك الجينوم البشري لفنتر، وأن يكتفي بشهرة أقل دوياً وهي سلسلة جينوم الفأر؟؟ قال كولينـــز "لقد ذكرنا لأعضاء الكونجرس أن مشروع الجينوم البشري أكـــبر بكثير، ويحتوي في طياته الكثير من الأبحاث، وليس مجرد سَلسَلة الجينوم، ولكن ربما كان الأمر يحتاج إلى شرح أكثر، وإلى تعريف لماذا يمثل هذا الاتفاق فرصة نادرة" **(23)**.

رحـــب فارموس أيضاً بالمفهوم الضمني لتقسيم العمل الذي حملته الأنباء بأن فنتر سيتولى العمل الروتيني لسلسلة الجينوم البشري، في حين تتحول المنح المعطاة من المعهد القومي للصحة إلى عمل أكثـــر إثارة وأهمية وهو ترجمة وإيجاد الدلالات لمحتوى الجينوم. يقول فارموس "إنه يبدوا لي أن هـــذا مـــثل جيد، كيف أن التقدم التكنولوجي في القطاع الخاص يمكن أن يدفع بالمشاريع إلى الأمـــام بشـــكل أسرع"، إذاً ماذا سيحدث لجهود الاتحاد الذي بذل في سلسلة الجينوم؟؟ يقول فارمـــوس "هـــناك جينومات أخرى يمكن سلسلتها، ومن وجهة نظري يجب أن نتحرك بشكل أســـرع في سلسلة الحيوانات القريبة من الإنسان مثل الفأر، والحمار الوحش والجرذ والسمك وأيائل مقارنة" **(24)**.

حـــيث أن فنتـــر كان يعلم التوقيت الذي يمكن أن يحدث أضخم صدى، كان أعضاء الاتحاد الـــدولي يعقـــدون مؤتمرهم السنوي عن سلسلة الجينوم في مبنى حرم واتسون في كولد سبرينج هاربـــور في نفس الأسبوع، وكانوا بعيدين عن الترحيب الذي أسبغه كولنـــز وفارموس على مبادرة فنتر، كان في رأيهم أن الجينوم البشري جائزة علمية كبرى، وليس عملاً روتينياً يومياً، ولم يهـــرولوا للترحيب بمسألة الدمج بين مجهودهم ومجهود فنتر. هذا إذا ما غضضنا النظر عن وضعهم تحت قيادته، لقد اقترحوا كل أنواع المبررات التي من المحتمل أن تحول دون نجاح فنتر، وقال ووترستون "بسبب استراتيجية (قذيفة المدفع) التي يتبعها فنتر، ربما أدى ذلك إلى أن يكون التسلســـل معرضـــاً لكـــثير من الأخطاء، وتكون النتائج النهائية مشابهة لموسوعة كبيرة مزقت صفحاتها وتناثرت على الأرض".

بـــدأت الضغوطات تحيط بكولينـــز وتطلب منه أن يبقى على نفس طريقته، وأن يتراجع في كلماته حـــول الاندماج مع (العدو). سافر جون سلستون بالطائرة من كامبريدج، مصطحباً معه المسؤول عن برنامج ويلكوم ترست Wellcome Trust، السيد ميشيل مورجان Michael J Morgan، وكما قال زميله ووترستون، أشار مورجان إلى الفجوات التي تحدثها استراتيجية"قذيفة المدفع" وقال عن خطة فنتر "أنا في الحقيقة لا أرى في هذه الاستراتيجية أي تقدم نحو الأفضل على الإطلاق، إننا ننوي أن نقدم الأرشيف الكامل للجينوم، وليس شكلاً مؤقتاً غير كامل".

لقد شارك إتحاد ويلكوم مع أعضاء الاتحاد الدولي الرأي في عدم ترك الجينوم البشري إلى شركة فنتر، وقال مورجان "إذا ما تركنا هذا الأمر لشركة خاصة فإن ذلك يمثل قمة الغباء".

وحيـــنما سُـــئل هل ويلكوم ترست على استعداد لتمويل سلسلة الجينوم بشكل كامل إذا ما انســـحب المعهد القومي للصحة عن تمويله، فرد مورجان "نعم إذا لزم الأمر، وإذا قررنا ذلك، يمكنــنا التمويل". كانت قيمة الأصول والممتلكات التابعة لويلكوم ترست في ذلك الوقت تقدر بتسعة عشر بليون دولار أمريكي.

إن (الترســـت) الذي أسسه الصيدلاني الأمريكي هنري ويلكوم Henry S. Wellcome حينما انتقل إلى لندن في سنة 1880، أصبح فجأةً شديد الثراء، بتجاهله شرطاً في وصية ويلكوم تقول ببـــيع أكبر الممتلكات في الترست وهي شركة ويلكوم للصناعات الدوائية، والتي واتتها فرصة ذهبية في تصنيع دواء الإيدز AZT. ولا شك أنه الحظ السعيد لهذه الشركة مع الدواء AZT الذي كان يكلف 10,000 دولار في السنة للمريض الواحد، كان هو نبع الثراء لشركة ويلكوم، وربما كان هذا هو السبب الذي جعل مورجان يبدي استعداده لدعم الاتحاد الدولي، ويشجب أطماع الشركات الخاصة.

كـــان الزوار الإنجليز مستعدين لعمل أي شيء من أجل موقف حلفائهم المترددين لكي يكون أكثـــر صلابة، كان موقف كولنـــز ما زال باقياً على موقفه الأول، وذلك بالاتحاد مع شركة فنتـــر، في حين كان موقف ووترستون وسلستون، وهما العمود الفقري لمجموعة الاتحاد، رافضاً للشراكة بكل عناد وصلابة.

أتـــت الضربة القاضية من واتسون، لقد قارن- بكلماته الموجزة كالعادة- بين استراتيجية فنتر "قذيفة المدفع" على الجينوم، واستراجية هتلر لضم كل ما يهجم عليه، وطلب من كولنـــز هل يرغب في أن يلعب دور شامبرلان أم دور تشرشل **(25)**.

وبيـــنما كـــان علماء الاتحاد الدولي مضطربين من أنباء الانقلاب الذي أحدثه فنتر، وصل هذا الرجل إلى كولد سبرينج هاربور ليلقي بقنبلة ثانية على الحضور المذهولين.

بيـــنما كان الاتحاد الدولي يقوم بسلسلة جينوم الدودة المستديرة كدراسة إرشادية ضمن مجال استراتيجية دراسة الجينوم البشري، كان فنتر يعتقد أنه من الحصافة أن يجرب أولاً طريقة "قذيفة المدفع" على الجينوم الكامل لكائن حي يكون أقل صعوبة وأقل احتياجات من الجينوم البشري. وكان الكائن الحي الذي تم التفكير فيه هو ذبابة الفاكهة "الدروسوفيليا" والتي تعتبر حمار الشغل الذي يستغله علماء الوراثة على مدى تسعين سنة.

كان لدى البيولوجيين اهتمام كبير في الحصول على جينوم ذبابة الفاكهة. من أجل ذلك، ضم واتسون مشروع عمل جينوم الدروسوفيليا كنموذج للكائنات التي يجب سلسلة جينومها ضمن مشروع الجينوم البشري، وبالفعل بدأ مشروع السلسلة تحت قيادة جيرالد روبين Gerald rubin وهو أحد القياديين المبرزين في دراسة ذبابة الفاكهة في جامعة كاليفورنيا ببيركلي. وأثناء المؤتمر المـــنعقد في كولد سبرينج هاربور أعلن فنتر عن نيته هو الآخر في سلسلة جينوم ذبابة الفاكهة، وفي داخل المؤتمر دعا روبين إلى المشاركة في مشروعه.

وبالـــرغم مـــن طبـــيعة الدعوة العامة الطارئة، وافق روبين على الانضمام إليه، ولما كان عالم وراثـــيات، ولـــيس متفرغاً لعملية السلسلة، كان هدفه أن يتم بأي صورة سلسلة جينوم ذبابة الفاكهـــة، وإذا كـــان فنتـــر يود أن يتحمل هذا العبء، فإن ذلك يوافق ما يريده روبين. بعد اجتماع مايو سنة 1998 في كولد سبرينج هاربور، بدا واضحاً أن مجهود سلسلة الجينوم البشري مـــن كلا الجانبين سيستمر، وأن السباق الحامي الوطيس يبدو في الأفق. كان كولينـــز يفضل الـــتعاون، وحيث أن خلفيته المهنية هي علم الوراثة الطبية، فقد استمر يؤكد لكل واحد انه لا يـــوجد تسابق، ومع ذلك كانت الحاجة ملحة لربط أعضاء الاتحاد، وما كان ذلك ليتم إلا إذا قادهم إلى انتصار من نوع ما.

في ديسمبر سنة 1998، سجل الاتحاد الدولي انتصاراً علمياً كبيراً حينما تمكنت مجموعة سلستون ووترســـتون مـــن الانـــتهاء من مشروع جينوم الدودة المستديرة، وهو أول جينوم حيواني تتم سَلسَـــلته حـــتى الآن. لقد تبين أن هذا الكائن الصغير لديه جينات أكثر بكثير مما كان متوقعاً، وكشف النقاب عن درجة عالية من التعقيد لم يتخيلها البيولوجيون، حينما ألقوا بنظرتهم الأولى عن كيفية تطور تلك الدودة، وكيف تعمل وكيف تعيش... ورغم الانتهاء من سلسلة الجينوم فإنـــه بقي قليل من الفجوات الصغيرة التي صعب التعامل معها. وبالرغم من أنها لم تكن مهمة، إلا أن هذه الفجوات أثبتت أن إتمام السلسلة بشكل كامل لجينومات الحيوان أصعب بكثير من جينومات الجراثيم.

علـــى جـــبهة الجيـــنوم البشري، كان ووترستون وسلستون يُصَعِّدان من إنتاج سلسلة الدنا البشـــري بعد أن انتهى العمل في مشروع الدودة. وبدا أن الموعد الأصلي الذي تنبأ به واتسون لسنة 2005 يحتاج التقدم، وخاصةً إذا كان نموذج جينوم فنتر ليس تعيساً وليس غير فعال كما توقعوا له. وإذا استطاع فنتر أن يكمل جينومه قبل 2001، ويخرج علينا بعمل رائع، فماذا يبقى للاتحاد أن يظهر نتيجة مجهوداته؟؟

الآن بدأ كولينز يستمع لفكرة قديمة طافت على السطح من جديد، وهي أن يتتبع الجينات أولاً. إن الدنا الذي يكون الجينات في كامل الجينوم لا يتعدى 3% من حجم الجينوم البشري، ولا تتوزع هذه الجينات بانتظام وبالتساوي على شرائط الدنا، ولكنها تتجمع في عناقيد في مواضع غنية بتلك الجينات، تاركة أطوالاً مهجورةً من الدنا بينها، فربما يكون من السهل أن تستهدف الجينات أولاً، وحيث أنها هي موضع اهتمام علماء الوراثة الطبية، فإن الاتحاد الدولي سيشبع حاجة ورغبات هذا الجمهور في أقرب وقت ممكن.

إن الجماعة المسؤولة عن سلسلة الجينوم طالما عارضت تلك الفكرة، وكان خوف أعضائها من أنهم لو تصيدوا هذه الجينات وسلسلوها في أول الأمر، فقد لا يستطيع الكونجرس أن يتفهم لماذا يوافق على دفع كل تلك المبالغ لسلسلة 97% لباقي الجينوم. (إلا أن البيولوجيين يدعون أن هناك في هذه المناطق إجابات كثيرة عن عملية النشوء والتطور البشري وربما مفاجئات أخرى كثيرة).. ولكن التحدي الذي فرضته سرعة شركة سيليرا، استلزمت وجود استراتيجية جديدة. ففي سبتمبر سنة 1998 أصدر كولينز إعلاناً بأن الهدف المؤقت للاتحاد هو أن يكمل سلسلة الأماكن الغنية بالجينات والتي تحتوي على نصف الجينات تقريباً، وتساوي حوالي ثلث حجم الجينوم ككل، وأن يتم ذلك في نهاية سنة 2000، وسيكون الهدف الثاني هو إكمال الجينوم ككل سنة 2003 بدلاً من 2005 الذي أعلن سابقاً **(26)**.

بعد ستة أشهر، ومع التقدم الممتاز لمجهودات السلسلة في مخابر الاتحاد، شعر كولينز أن بمقدوره الإعلان عن موعد نهائي جديد، فسيستطيع علماء الاتحاد إصدار أول مسودة أو مخطوطة للجينوم البشري، ويغطي 90% من الدنا بحلول ربيع سنة 2000. كان هذا التوقيت بارعاً، لأنه لو استطاع الاتحاد تحقيقه، فإن ذلك سيسحب الأضواء من أي شيء يمكن أن يحققه فنتر في نهاية العام. وبالنسبة لأي واحد غير مشترك في السباق، لا يمكن تبرئة كولينز من الخداع في الحصول على قصب السبق.

في نفس الوقت، ألقى كولنز بعرض الحائط الكثير من النظام الأولي الذي وضعه واتسون، والذي بمقتضاه وزع ميزانية الجينوم على مراكز كثيرة، واكتفى بالتركيز وإعطاء أموال إضافية لتلك المراكز ذات الإنتاجية العالية، وقلص من دعمه للمراكز الأقل كفاءةً. كانت هذه خطوة ضرورية، إذا كان ولا بد من المقارنة مع اقتصاديات فنتر. إن سلسلة الجينوم ليست وظيفة أكاديمية عادية، فهي تحتاج إلى مهارات إدارية خاصة، وتحويل المختبر إلى مصنع إنتاجي. في مارس سنة 1998، كان مختبر ووترستون لسلسلة الجينوم يوظف مائتي فرد يعملون في دورات، ومدة العمل 19 ساعة في اليوم.

أعلن كولينــز في مارس سنة 1999 أنه سيركز مجهودات الاتحاد التابع للمعهد القومي للصحة (NIH) على ثلاثة مراكز: مركز ووترستون في جامعة واشنطن- سانت لويس، ومركز إريك لاندر Eric Lander في معهد وايتهيد كامبريدج- ماساشوستس، وريتشارد جب Gibb Richard في كلية بايلــور الطبــية في هيوســتن. أما الأعضاء الأساسيين الآخرين في الاتحاد فيضم معهد الجينوم المشترك التابع لوزارة الطاقة في كاليفورنيا ومركز سانجر في إنجلترا.

قــدر كولينــز التكلفة الكلية لرسم المسودة الأولية لسلسلة الجينوم البشري في الاتحاد الدولي بحــوالي 280 مليون دولار أمريكي، وفي نفس الوقت كان يؤكد أن الثلاثة بليون تذكر دائماً حــول مشــروع الجينوم البشري الذي سيستغرق خمسة عشر سنة، تشمل نفقات بنود كثيرة أخــرى مثل البنية التحتية، وسلسلة جينومات نماذج أخرى من الكائنات الحية. لقد وضع مبلغ 280 مليون دولار الذي قدره كتكاليف رسم الخريطة الأولية عن طريق الاتحاد في نفس مستوى التكاليف التي قدرها فنتر لمشروعه حيث أعلن أنه يمكن سلسلة الجينوم البشري بما مقداره 200 مليون دولار أمريكي فقط **(27)**.

مــع هذا العرض الجديد الذي طرحه كولينــز، يبدو أن الاتحاد قد عادت له هيبته واستعداده لدخــول السباق من أجل الانتهاء من السلسلة البدئية. ولكن فنتر أعلن أنه لا يرى الأمور بهذا الشكل، لقد صرح وهو في نوبة نفسية عالية؛ في نهاية هذا العام، حينما رَكَّب في مختبر سيليرا في ميريلاند جهاز 3700 Prism الواحد والخمسين، والذي يقوم بسلسلة DNA، وكذلك الحصول على حاسوب ضخم من شركة كومباك يعتبر الثاني من حيث الإمكانيات في كل أمريكا. قال فنتر حين ذلك "إن مورجان وكولينــز ينفقان أموالاً طائلة، وراء أمل صغير" **(28)**.

ولكــن كولينــز وجه كلمة في اجتماع لأعضاء الاتحاد بعد أسبوع، أخذها من مقالة فنتر، في المؤتمــر السنوي المنعقد في جولد سبرينج هاربور،قال فيه إنهم تمكنوا من إنهاء سلسلة 10% من الجيــنوم البشــري، وأن إدارة الاتحــاد على الطريق الصحيح وإنها ستنتهي من المسودة الأولى للجينوم في مدى سنة كما وعدوا بذلك.

وبيــنما كان واتسون يجلس بجانبه، وصف كولينــز مشروع الاتحاد "إنه المجهود العلمي المنظم الأكثــر أهمــية في تاريخ المحاولات البشرية، وتقزم بجانبها الصعود إلى القمر"... أبدى العلماء المجتمعون غضبهم من صخب حدث حينما عرضت صورة لفنتر جذبت الضحك من الحضور. أما واتسون فقد قال "إن ما قام به الاتحاد مُرضٍ جداً" **(29)**.

بحلـــول ديسمبر 1999 أعلن الاتحاد أنه استطاع أن يكمل سلسلة أول كروموسوم بشري، رقم 22، وهو أحد أصغر الكروموسومات في الخلية البشرية "لقد بزغ فجر عصر جديد، لقد حققنا حلـــم مـــندل، مورجان، واتسون وكريك" هذا ما قاله بروس روز Bruce Rose من جامعة أوكلاهوما، وأحد الذين شاركوا في سلسلة الكروموسوم 22. ما زال يوجد قليل من الانقطاع الصـــغير في التسلســـل (فجوات gaps)، ولكن ستملأ هذه الفجوات فيما بعد. وتوجد بعض التكـــرارات للـــدنا عـــند القُسَيم المركزي Centromere، وقد برهن على صعوبة سلسلته بالطرق المســـتعملة في ذلـــك الوقت. إن الدنا الموجود عند القسيم المركزي يساعد شِقي الكروموسوم على الانفصال أثناء انقسام الخلية، ويبدو أن هذا الجزء يكمل بنية الكروموسوم ولا يحتوي على جينات.

ولكـــن حينما أظهر الاتحاد أول علامات التقدم المتماسك، كانت تلعب خلف الستار مكيدة سياســـية معقـــدة. بدأ الحاسوب العملاق الموجود في شركة سيليرا في إخراج أولى نتائجه عن جيـــنوم ذبابـــة الفاكهـــة (الدروسوفيليا)، تحت إشراف يوجين مايرز Eugene Mayers عالم الرياضيات من جامعة أريزونا، والذي رُفضت طريقته الحاسوبية لسلسلة الجينوم البشري من قبل الاتحاد الدولي. حينما سمع مايرز أن فنتر يريد سلسلة الجينوم، جاء إليه، وصمم أن يكون ضمن فريقه. وبعد أن شارك جرانجر ستون Granger Sutton في العمل، سريعاً ما أصبحا من الأعمدة الأساسية كمهندسين في شركة سيليرا.

حينما نجح مايرز في حل مشاكل جينوم ذبابة الفاكهة، غَير ذلك من موازين القوى بين سيليرا والاتحاد. إن المشكلة الأساسية في سلسلة الجينوم الحيواني تقع في الدنا المتكرر DNA Repetitive، وهي مناطق في شريط الدنا لها نفس التسلسل من النوكليوتيدات، ويمكن أن يتكون التكرار من جزيئين من النوكليوتيدات أو ربما عدة آلاف، هذه التكرارات تسبب التباساً، وتُحبط المحاولات لإيجاد حل مميز.

حيـــنما يحـــاول الحاسوب أن يضع قطعاً من شرائط الدنا تتكون من 500 زوج قاعدة- (وهو الطول الأقصى من النوكليوتيدات التي تستطيع أجهزة السلسلة أن تحلله)- يبحث البرنامج عن جزء غير ملتبس حتى يتعرف عليه ويلصقه مع زميله. وعلى هذا الأساس تتحول القطع القصيرة بلصـــقها مع بعضها بعضاً إلى قطع أطول تسمى (قطع التماس أو الكونتيج Contigs). ولكن يـــرتبك الـــبرنامج بسبب وجود هذه الأطوال من التكرارات ما بين الكونتيجات، وهي قطع متشـــابهة لا يســـتطيع الحاسوب التفرقة بينها، وبالتالي لا يستطيع أن يوصل الكونتيجات مع بعضـــها. وكـــان هذا هو السبب الرئيسي الذي اعتمدت عليه معظم الانتقادات لطريقة قذيفة المدفع التي قدمها فنتر، والتي تنبأ الاتحاد الدولي أنها ستصاب بالفشل الذريع.

كيف تفادى الاتحاد هذه الإشكالية؟؟ لقد فكر أن يقسم الجينوم البشري إلى شدف كبيرة أطلق عليها (الكروموسومات الجرثومية الصناعية Bacterial Artificial Chromosomes) (BACs) ثم حـــاول سلســـلة النوكليوتيدات في كل واحدة من تلك الـــBAC وفي النهاية أعاد تجميع هذه الشدف (BACs) مع بعضها حتى يتكون في النهاية منها كامل الجينوم.

تعتـــبر (BACs) قطعـــاً مـــن الدنا، طول كل منها حوالي 150,000 زوج قاعدة، وحتى يمكن الحصـــول على كمية كافية من (BACs) للتحليل، كانت تغرز كل BAC في داخل جرثومة عن طـــريق الهندسة الوراثية، وتتكاثر الجراثيم، وبالتالي تحتوي الجراثيم التي تكونت على نسيلة (أي نســـخ متشـــابهة) مـــن قطـــع BAC التي غرزت، ومن أجل ذلك سميت هذه القطع المستنسلة (الكروموســـومات الصناعية الجرثومية Bacterial Artificial Chromosomes (BAC)) ويمكن استخلاص هذه الـــ(BAC) بعد ذلك.

تســـتطيع أجهزة السلسلة أن تعرف ترتيب النوكليوتيدات في أجزاء مقدارها 500 من الـــBAC ويوجد بعد ذلك برنامج خاص يجمع هذه القطع حتى يصلها في بعضها وتعطي التسلسل الكامل في BAC.. ســـببت تكـــرارات الـــدنا مشكلة لهذه الطريقة أيضاً، ولكنها أقل قي قطع طولها 150,000 زوج قاعدة من طريقة قذيفة المدفع لفنتر.

أين تقع شدفة الدنا BAC على شريط الكروموسوم؟ يبحث الحاسوب بكل بساطة عن واسمات معـــروفة- أي قطـــع صغيرة من الدنا معروفة التسلسل- على شريط BAC. إذا وجد اثنتين من BACs لهما نفس التسلسل فمعنى ذلك أنهما تتراكبان... بجانب ذلك فإن الواسم على كل BAC سيبين موضعه على الكروموسوم الأب.

تـــبدو استراتيجية رسم الخريطة عن طريق BAC آمنة وصحيحة من ناحية المبدأ، ولكن تطبيقها عملياً صعب، ويستهلك وقتاً طويلاً. ولكن كيف يمكن للجينوم أن يرسم دون تلك المعلومات التي نحصل عليها من خريطة BAC؟؟

اعتمدت المقاربة التي لجأ إليها فنتر- مايرز في جزء منها، على مقدرة زميلهما هاملتون سميث في تحضير مكتبات كاملة من نسائل الدنا clones DNA.. كانت إحدى مهارات سميث استطاعته تحضـــير شدف من الدنا ذات أطوال محددة جداً، مثل 2000 و10,000 و50,000 قاعدة. تعتبر الشـــدفة ذات الطول 10,000 قاعدة، أطول من معظم القطع المكررة من الدنا في الجينوم. تحلل أجهـــزة السَلسَلة نهايات الشدف ذات 10,000 قاعدة فقط. برنامج التجميع يبحث عن قطع من الكونتيج كل واحد يحتوي على نهايات مختلفة من الشدفة المكونة من 10,000 قاعدة. وصل

زوج الكونتيج بهذه الطريقة سيعرف الفجوة التي بينهما، ويُمَكن البرنامج من التعرف على طول الفجـوات، وكم تحتوي من التكرارات. اتحاد الكونتيجات ستُكَون شرائط طويلة سماها مايرز "سـقالات scaffolds" بعضـها قـد يصـل طوله ليقارب ذراع كروموسوم ذبابة الفاكهة (الدروسـوفيليا)، وعـند هذه اللحظة أيقن فنتر أن استراتيجية قذيفة المدفع على كامل الجينوم البشري يمكن فعلاً أن تنجح.

بحلول أكتوبر 1999، تمكن مايرز من القول بأنه قد حصل على 97% من جينوم ذبابة الفاكهة، ويشمل ذلك معظم جيناتها المعروفة تقريباً. وذلك بعد تجميع صحيح للكونتيجات.. "إننا بكل تأكـيد لم نضل طريقنا أو تخدعنا تلك التكرارات، إننا ندور ونلف حول تلك القطع"، هذا ما قاله مايرز وهو يعلن هزيمة ناقديه **(30)**.

حينما انتشرت أنباء تلك الإنجازات، تبين تماماً لكولنـز صحة منطق ما أوحته عليه غريزته بالتعاون مـع شركة سيليرا، أصبح واضحاً لبعض أعضاء الاتحاد، وخاصة إريك لاندر Eric Lander، وأن الاتحـاد وسيليرا اتبعا استراتيجيات مختلفة، فكانت بياناتهما مستقلة، وكان بالإمكان مشاركة تلك النتائج بشكل مثمر ومثير جداً. وحينما تُجمع بيانات الرحلان الكهربائي وهي الطرق التي تسـتعمل أجهـزة التسلسل. يمكن لكلا الطرفين أن يساعدا بعضهما في إيجاد بعض الدلالات لمـناطق الـدنا المخادعة، والتي لا تتضخم بشكل جيد. ولكن ماذا لو أن فنتر كان عند كلمته واستطاع فعلاً أن تكون له اليد العليا؟ كان اثنان من البيولوجيين المبرزين في سيليرا هما نورتون زيـندر Norton Zinder مـن جامعـة روكفلر، وريشارد روبرتس Richard Roberts أحد الحاصـلين علـى جائزة نوبل، يعلمون داخلياً أنه ما زال أمام سيليرا شوطاً طويلاً، ولكن إذا حـدث وهُـزِم الاتحاد في ذلك السباق، فسيضر ذلك بسمعة المعهد القومي للصحة (NIH)، وسـيقلل من شهية الكونجرس في منح الأموال السخية للأبحاث الطبية الحيوية. ومن أجل ذلك بدأ الاثنان يلحان ويدفعان نحو التعاون بين الفريقين.

ونتيجة مقاربة من لاندر إلى زميله فنتر، تم اللقاء بين الرؤساء في 29 ديسمبر سنة 1999 لمناقشة إمكانـية دمـج بـيانات جينوم الفريقين، وإخراج نشرة مشتركة بذلك. مثل الاتحاد في هذا الاجـتماع كولينـز، وفارموس رئيس المعهد القومي للصحة، ووترستون ممثل عن الجانب الـبريطاني. أما فريق سيليرا فقد شمل فنتر، وتوني وايت Tony White الرئيس التنفيذي للشركة الأب لسيليرا والتي تدعى شركة بركين إلمر PE Corporation.

ولكن سرعان ما عجز الاجتماع عن التقدم على نقطة الخلاف، وهي من سيتحكم في البيانات المدمجة. لقد طلب الاتحاد أن قوانين الوصول إلى البيانات التابعة له هي التي تسيطر، أي يجب أن

تكون البيانات متاحة لكل من يريدها فور خروجها وبدون أي تكلفة، ولكن سيليرا التي كانت خطة عملها أن تُكَون بنكاً للبيانات الجينومية، يعتمد أساساً على الجينوم البشري، صممت أن يكـــون هناك نوع من الحماية التجارية على بياناتها، وخاصة منع الشركات المنافسة التي تعمل على الجينوم من أخذ البيانات واستغلالها ومن ثم بيعها في الأسواق.

أخـــرج الاتحـــاد مجموعة من المبادئ المشتركة وضع صيغتها لاندر، والتي احتوت على الأفكار النبـــيلة، التي مؤداها أن خدمة الإنسانية ستكون أفضل إذا وجدنا طريقة حيوية لتجميع القوى، والأمل في نبذ التخاصم، ويجب أن تحل روح التكامل والتعاون محل الإفراط في المنافسة، وأبدى نصـــائحه بأن الوفاق يحتاج إلى تجنب الحط من قدر الفريق الآخر، والابتعاد عن زرع الأحقاد، وتحطيم روح التعاون.

ولكن كلاً من لاندر وروح التعاون، أُبعدا عن الاجتماع، والذي انتهى بدون اتفاق- وكانت النتـــيجة الوحيدة التي أسفر عنها ذلك الاجتماع هي زيادة التضاد بين الجانبين. في نفس الوقت كان فنتر يحضر لممارسة إحدى مغامراته التي تأخذ بالأنفاس، وذلك بخفض التغطية المخطط لها لعمل الجينوم البشري من عشرة إلى خمسة أضعاف. إن أول خطوة في سلسلة الجينوم هي تقطيع الدنا للكائن الحي إلى شدف، ثم غرز هذه الشدف في الجراثيم من أجل الاستنسال، والتضخيم. وبسبب عشوائية عملية الاستنسال، تحتاج مكتبة الشدف المستنسلة أن تكون عدة مرات طول الجينوم من أجل التأكد أنه يحتوي على كل جزء منه. إن المكتبة التي تحتوي على طول واحد من دنا الجينوم، حينما توصل الشدف إلى بعضها، تقدر فرصة احتوائه على كل قطعة من الدنا هي 63%. ومن أجل أن تكون الفرصة 99% لاحتواء الجينوم على كل شدف الدنا، يجب أن تغطى عشرة أضعاف الجينوم **(31)**... بمعنى آخر، في حالة الجينوم المحتوي على ثلاثة بليون قاعدة - مثل الجينوم البشري- علينا أن نسلسل 30 بليون قاعدة.

كانت النية البدئية لدى فنتر وهانكابلر في مايو سنة 1998 أن يقطعوا دنا مقداره عشرة أضعاف الجيـــنوم. ولكن خطة الاتحاد التي أعلن فيها أن المسودة الأولى للجينوم البشري ستظهر في ربيع ســـنة 2000، وبالـــتالي يحتل المرتبة الأولى قبل خطط سيليرا التي ستخرج مسودها في نهاية عام 2000... كل ذلك أثار انتباه فنتر، الذي لم يشأ أن يكون الأخير على مسرح الأحداث، بجانب الضغوطات المادية عليه. وبالرغم من أن سيليرا كانت ممولة بشكل جيد، إلا أنها كانت تصرف الأمـــوال بســـرعة وذلك لتشغيل الحاسوب العملاق، وثلاثمائة من أجهزة 3700 Prism، لقد كانت فاتورة الكهرباء وحدها في الشهر حوالي 100 ألف دولار أمريكي. وبالتالي فكلما كان إخراج قاعدة بيانات الجينوم البشري أسرع إلى المشتركين الذين يساهمون بأموالهم، كلما كان

أفضل. زيادة على ذلك فقد أصبح واضحاً أن سيليرا تحتاج إلى سلسلة جينوم الفأر كذلك، وإخراجها مع قاعدة بيانات الجينوم البشري كصفقة واحدة.

لقد تبين أن جينوم الفأر لا يمكن الاستغناء عنه في عملية استخراج الدلالات، لأنه إذا وضع الجينومان جنباً إلى جنب، يمكن للعلماء أن يتعرفوا في الحال أين توضع الجينات في الجينوم. والسبب في ذلك ربما تفسره تغيرات النشوء والتطور. فالفأر والإنسان كلاهما من الثدييات، ولهما مجموعة متشابهة جداً من الجينات، والجينومان تقريباً بنفس الحجم، وفي خلال 100 مليون سنة، على بدايات هذه الثدييات، حينما انفصل الفئران والإنسان عن بعضهما من سلفهما المشترك الأصلي، كانت قواعد الدنا في جيناقم معرضة باستمرار لطفرات مختلفة عبر القوى الطبيعية التي تؤدي إلى أخطاء في الاستنساخ، أو عبر التعرض للإشعاعات، وكذلك التغيرات الكيميائية التلقائية. يختلف رد فعل الأجزاء المختلفة من الجينوم نحو هذه الطفرات. لا يتأثر الدنا في الجينات بشكل كبير، وإذا حدثت طفرات في الجينات، ففي أغلب الأحيان لن يستطيع هذا الجين الطافر أن ينتج بروتيناً له وظيفة فعالة، وسيموت الكائن الحامل للطفرة دون إنجاب نسل. في حين أن الأجزاء غير المرمزة في دنا الجينوم، وهي الدنا المتكرر، والذي لا يؤدي وظيفة معينة لها فائدة معروفة، يمكن أن تحدث طفرات فيه دون أي حدود.

مع مرور الزمن، تطورت المناطق غير المرمزة في كل من الجينوم البشري وجينوم الفأر بشكل تدريجي بحيث أصبحا مختلفين بشكل واضح عن بعضهما. في حين أجبرت المواضع المرمزة من الدنا (الجينات)، أن تبقى كما هي بدون تغيير. والنتيجة في واقع الأمر، أن أجزاءً من دنا جينوم الإنسان وجينوم الفأر تتشابه مع بعضها، وهذه الأجزاء إما تكون الجينات أو المواضع المتحكمة في وظائف هذه الجينات. وأما الأجزاء التي لا تتشابه مع بعضها من الدنا فهي ليست مهمة من الناحية العملية. من هنا كانت سلسلة جينوم الفأر هي محاولة للمساعدة على فهم وإيجاد بعض الدلالات لجينوم الإنسان.

في يناير سنة 2000، وبالكاد بعد الاجتماع السلمي الذي أجهض مع الاتحاد، أعلن فنتر أنه استطاع سلسلة 5,3 بليون قاعدة من الجينوم البشري، وأنه أصبح مستعداً لمرحلة التجميع لهذه القواعد (32).. وحيث أنه قد غطى في عملية السلسلة أقل من ضعفي قواعد الجينوم فإنه من المحتمل أن يفقد 15% من حجم الجينوم، فماذا كان في تفكيره حينذاك؟؟

كالعادة، حسب فنتر بشكل دقيق كل المجازفات، ولكن كانت نتيجة حساباته أن جعلت الزبد يخرج من أفواه أعضاء الاتحاد غضباً. كان الاتحاد يرسل نتائج سلسلة الجينوم البشري كل مساء إلى بنك قواعد البيانات من أجل الاستعمال المجاني لأي إنسان. وافترض فنتر أنه هو أيضاً

مشــــمول في كلمة "أي إنسان".. ولكنه حينما يأخذ بيانات الاتحاد ويجمعها من البيانات التي يخـــرجها هو، وبذلك سيكون قد غطى بحدود أبريل سنة 2000، 4,6 أضعاف عدد القواعد في الجيـــنوم، وهذه تمكنه من فرصة مقدارها 99% لاحتواء كل قطعة دنا في الجينوم، وهذا يُمكنه مـــن أن يكـــون هو السباق في إخراج بيانات الجينوم، والتي ستكون كاملة تقريباً قبل المسودة التقـــريبية لجيـــنوم كولينـــز. وبعد ذلك يحول كل أجهزته لسلسلة جينوم الفأر، ويكون هو الأسرع في تقديم الجينوم البشري وجينوم الفأر لزبائنه.

أصبح علماء الاتحاد في ذعر شديد، فهم يريدون نشر بياناتهم في مجلة علمية، دون إتاحة الفرصة لفنتر أن يفعل ذلك بهم. فإذا كانت سيليرا هي الأولى التي تنشر سلسلتها للجينوم البشري، فهذا سيء جداً. ولكن أن يكون هناك سبق صحفي لفنتر عليهم، فهذا ما لا يمكن تحمله.

كتب كولينـــز وفارموس ووترستون في 28 فبراير سنة 2000 خطاباً لفنتر يقولون فيه: "إن نشر بـــيانات أولية تخص مجموعات أخرى، دون أخذ الموافقة المسبقة على ذلك يعتبر خرقاً للآداب العلمية، فإنه مضاد للممارسة العلمية المتفق عليها أن يقدم الباحثون نتائجهم، قبل أن يكونوا قد درسوا بياناتهم الأولية".

وبالرغم من أن هذا الخطاب قد وُقع من قبل اثنين من كبار المسؤولين في معهد الصحة القومي NIH، كانت التهم الكبيرة مشكوك في مصداقيتها. فمن الناحية العلمية، فإن إعطاء البيانات إلى البنك الجيني Gen Bank يعتبر بشكل عام، نوعاً من النشر، وبالتالي هذا يعني أن الاتحاد قد نشر بـــياناته. بجانب ذلك، لا يستقيم الأمر أن تعتبر أن نشر بيانات الجينوم مجاناً لكل واحد فضيلة وفي نفس الوقت، تجزم أن كل واحد يعني فعلاً كل واحد ما عدا فنتر. وفي المقابل، فحقيقة أن تستطيع شركة سيليرا أن تطلع وتستخدم بيانات الاتحاد، وليس العكس، هو في الحقيقة أمر غير عـــادل في هذا السباق. ولكن هذه الميزة غير العادلة هي نتيجة غير مباشرة لإصرار الاتحاد على سياسة تحرير البيانات وتقديمها للاستعمال بعد الحصول عليها مباشرةً. وهذه السياسة رغم أنها تـــبدو رائعـــة، إلا أنها غير معتادة، لأن العلماء عادة لا يطرحون بياناتهم الخام علناً، ويفضلون نشرها بعد مراجعتها وإبداء دلالاتها.

كان خطاب الثلاثي كولينـــز- فارموس- ووترستون، محاولة لإلقاء اللوم على سيليرا في تسببها في فشـــل اجـــتماع 29 ديسمبر، وتدعي أن كولينـــز لم يستطع أن يجد فنتر على الهاتف لمدة أســـبوع، وفي نفـــس الـــوقت يعطي تحذيراته بأنه إذا لم يرد فنتر وينكر هذه الاتهامات في بحر أسبوع، فإنهم سيكونون في حل عن عدم دمج بياناتهم مع بياناته.

انتظر فنتر حتى انتهت المدة التي أعطوها له، ورد في 7 مارس قائلاً أنه بالفعل قد كون نوعاً من المشاركة الرائعة مع جيرالد روبين Gerald Robin، وهو أحد العلماء الذين يدعمون الاتحاد في مشـــروع جيـــنوم ذبابة الفاكهة. وإذا كانت المجموعة التي تعمل في الجينوم البشري في الاتحاد ليست متعاونة ومتعقلة مثل جيرالد روبين، فهذه هي مشكلتهم هم.

كانت النقطة التي أثارها فنتر حقيقية ولكنها مضللة، فيمكن لروبين أن يتعاون بسهولة مع فنتر لأنه أولاً ليس بعالم متخصص في الجينوم، ولا يعتبر منافساً شخصياً له، وأن جينوم ذبابة الفاكهة بالـــرغم من أنه يفتن البيولوجيين، إلا أنه لا يحمل سحر وقيمة الجينوم البشري. في الحقيقة، لقد كانـــت نية فنتر أن يهب جينوم ذبابة الفاكهة كسلعة تباع بالخسارة في سبيل مشروع الجينوم البشري لشركة سيليرا.

يـــبدو أن المصـــلحة العامة كانت تُخدم بشكل أفضل بهذا التنافس الطاحن بينهما، بالرغم من البـــيانات الرنانة الصادرة من كلا الطرفين، والخطابات التي تتحدث عن الإنسانية التي تتطلب تعاونهمـــا. فبمجـــرد دخول سيليرا هذا السباق، حفز الاتحاد أن يسرع في تقديم معظم جينات الجيـــنوم من سنة 2005 إلى ربيع سنة 2000، ولو وجد رأس المال الخاص لتمويل مجهود موازٍ لمجهود الحكومة، فكيف يكون حال القطاع العام أسوء حالاً؟ إذا كان الجينوم البشري مهم إلى هذه الدرجة، ألا يكون وجود نسختين مختلفتين له أحسن بكثير من نسخة واحدة؟

إن فكـــرة دمج المجهودين فشلت لأسباب شخصية وأيديولوجية، وأيضاً لأن كل جانب كان يرى أنها فرصة لا تعوض لهزيمة الفريق الثاني. كانت أجهزة الاتحاد تعمل بكامل طاقتها، وتدور علـــى مدار الساعة، بكفاءة سلسلة 1000 قاعدة كل ثانية، ولم يعد هناك إلا عدة أشهر لتصل على هدفها في سلسلة 90% من الجينوم البشري. وقد يدعي فنتر أنه استطاع أن ينهي مشروع جيـــنوم ذبابـــة الفاكهة، ولكن أحداً لم يشاهد بياناته، وربما تحتوي هذه البيانات على فجوات كثيرة. وعلى فرض أن العلماء قبلوا الشكل الذي سيعرض عليهم الخاص بجينوم ذبابة الفاكهة، إلا أنه ربما يتعثر بشكل مأساوي في مشروع الجينوم البشري.

بالنسبة لفنتر، لم يكن النجاح مضموناً، إلا أن نتائج ذبابة الفاكهة كانت جيدة، وكانت هناك ملامـــح لوجود مناطق تكرار في جينوم ذبابة الفاكهة، مما يوحي بأن مناطق التكرار في الجينوم البشري يمكن أن تكون حتى أكثر سهولة في سلسلتها.

في أوائل أشهر سنة 2000، كان كل طرف يجري بقوة وبسرعة متزايدة مستقلاً عن الآخر، وفي صراع ضار في حملات العلاقات العامة، وفي نفس الوقت الذي تطرح أجهزتهما بيانات الجينوم،

وجه الاتحاد ضربة صاعقة لأسعار أسهم شركة سيليرا- بكل تأكيد بشكل غير متعمد- حينما حـث ويلكـوم ترسـت Welcome Trust- عن طريق الحكومة البريطانية- رئيس الوزراء الـبريطاني بلير، والرئيس الأمريكي كلينتون، على إصدار بيان مشترك في 14 مارس، مفاده أن الجينوم البشري هو ملك لكل الإنسانية ويجب إتاحة بياناته مجاناً لكل العلماء في أي مكان.

في الـوقت الـذي لم يُبت فيه على تصديق قانون براءات الاكتشاف الخاصة بتسلسل الجينوم، أسـيء فهـم هذا البيان المؤذي في وول ستريت Wall Street، وفسر على أن البيت الأبيض يعـارض قانـون براءات الاكتشاف بالنسبة للجينوم البشري. وانخفضت أسهم شركة سيليرا 39,75 دولار أمريكـي ووصلت 149,25 دولار أمريكي بالرغم من أن براءات الاكتشاف لا تمثل جزءاً كبيراً من خطة عمل الشركة. وكان التأثير الضار على شركات الجينوميات الأخرى أسـوء، وهذا الهبوط في الأسواق انتشر إلى باقي الأسواق في ناسداك NASDAQ حيث وصلت الأسعار إلى أسوء ثاني هبوط لها حتى هذا الوقت. من حسن حظ سيليرا أنها كانت قد نجحت في الحصـول علـى قروض بمبلغ بليون دولار في فبراير، ولم يكن هناك حالة ملحة للعودة إلى أسواق المال.

في 23 مـارس كشف فنتر عن جينوم ذبابة الفاكهة. كان مسرح الحدث الذي اختير لإحداث أكـبر الأثر هو الاجتماع السنوي لعلماء البيولوجيا المتخصصين في علوم ذبابة الفاكهة، والذي عقـد في بيتزبـرج. حـين دخـول قاعـة المحاضرات، وجد علماء بيولوجيا ذبابة الفاكهة (الدروسـوفيليا) على مقاعدهم، أقراص حاسوب مضغوطة تحتوي على تسلسل جينوم الذبابة. وصـرح رئـيس جمعيـتهم "أنهم بذلك قد حصلوا على وسيلة لا تصدق، حلم بها الكثيرون لسنوات عديدة" وعلى هذا حصل فنتر على ترحيب حماسي من جميع الحاضرين **(33)**.

كـان التصفيق في محله، فقد ظهر أن تسلسل الجينوم من نوع جيد جداً.. لقد وجدت فراغات صغيرة كثيرة، ولم يكن واحد منها ذا أهمية، ومثل علماء الاتحاد الذين سلسلوا الكروموسوم 22 ، لم يسـتطع فنتـر أن يخترق دنا القسيم المركزي Centromere للذبابة، وهي مشكلة تركت لوقت لاحق. ولكنها رغم ذلك تحتوي على عدد قليل من الجينات، من بين 2783 جين المعروفة لدى بيولوجيي ذبابة الفاكهة، استطاع روبين في شركة سيليرا أن يسلسلها جميعاً ما عدا خمسة قـيل أنها ربما لا تكون جينات حقيقية للذبابة. وبالرغم من تسعين سنة درس فيها البيولوجيون الذبابـة، فإن سلسلة الجينوم أتاهم في لحظة واحدة بعدد من الجينات مقدارها 10818، وهذه ستتيح مقدرة هائلة لعلم الجينوميات أن يسرع بشكل غير مسبوق من المعلومات البيولوجية.

لقـــد بـــرهن نشر جينوم الذبابة أن استراتيجية سيليرا- "قذيفة المدفع"- يمكنها أن تعمل على جينومات الحيوانات، وبالتالي فمن المحتمل أن تنجح على الجينوم البشري. أم كولينـــز فقد لَملَم ما فرط من عقد مجموعته، بأن صرح بعد أسبوعين من ذلك، أن الاتحاد وصل إلى ثلثي الطريق نحو الهدف، وأنه سيكمل المسودة الأولى للجينوم بنهاية يونيو سنة 2000 **(34)**.

بيـــنما كان ميعاد الانتهاء يقترب، كانت العلاقات بين الجانبين في تدهور مستمر، ففي جلسة عقـــدها مجلـــس الشيوخ بتاريخ 5 أبريل سنة 2000، مَثُلَ كولينـــز ووترستون وفنتر كشهود، وأعلـــن فنتر أن حاسوبه على وشك تجميع سلاسل الدنا للجينوم البشري، وأن الشكل النهائي سيكون جاهزاً في غضون ستة أسابيع، وهو تنبؤ إن تحقق قد يكون سبق المقرر له بخمسة أسابيع **(35)**. وحيـــنما لم يُرَوِع هذا التصريح منافسيه، قام بهجوم علني على نوعية البيانات الصادرة عـــن الاتحـــاد، ومشيراً إلى تلاشي ذلك الاتهام الذي وجهه له مينارد أسلون Mynard Aslon، حينما تنبأ أمام نفس اللجنة في مجلس الشيوخ بأن بيانات شركة سيليرا لها قيمة مؤقتة، وأنها من نوعية رديئة، ويكتنفها ألغاز أكثر من 100 ألف من الفراغات الخطيرة" **(36)**.

كان هذا أيضاً وقت رد الصاع صاعين لكولينـــز الذي قال منذ سنتين في جريدة "أمريكا اليوم US today" أن سيليرا ستقدم نموذجاً مخبولاً من سلسلة الجينوم البشري **(37)**. قال فنتر لأعضاء المجلـــس أن البيانات الجينومية التي ينتجها الاتحاد هي عبارة عن مجموعة غير منظمة من نصف ملـــيون شدفة، والتي لا يمكن اعتبارها بأي مقياس قريبة من الانتهاء. ثم أشار فنتر إلى تصريح كولينـــز لمجلةMad Magazine وقال أن هدف شركة سيليرا هي أن تنتج دائماً الجينوم البشري من أرفع المستويات والذي سيثبت نفسه على مر الزمن.

لم يكن من الصعب استنتاج ما يشعر به فنتر، فهو كعالم معروف لدى القليلين، ويشارك لأول مرة في سلسلة الجينوم، لم يُستبعد فقط من الدوائر الأساسية للاتحاد، ولكن أهين أيضاً وبشكل علني، كما كان في المناسبة التي أشار فيها واتسون إلى اكتشاف فنتر سلسلة جين الدماغ وقال عنها إن هي إلا ثمرة عمل الأجهزة، والتي يمكن إدارتها عن طريق بعض القرود. والآن وبعد أن ثبت أن جينوم ذبابة الفاكهة، وكذلك الجينوم البشري الذي سلسلهما من النوع الممتاز، أحس أنه جاء الوقت ليرد الصاع صاعين.

ربما كانت شهادة فنتر أمام الكونجرس قد سببت الكثير من الضيق لأعضاء الاتحاد لأنها ستساعد علـــى إعطـــاء نظرة تمهيدية عما يمكن أن يحدث لو أن كلا الجانبين أعلن عن انتصاره بشكل منفـــرد، عندها سيقوم فنتر بوصف جينوم الاتحاد بأنه عمل فني تافه، وسيكرر نقده بأن نوعية الجيـــنوم ليست بنفس الكفاءة مثل جينوم سيليرا. وربما يكون لهذا الاتهام ما يبرره.. فقد كانت

الطريقة البديلة المؤقتة للاتحاد- وهي السعي وراء الجينات- ووعد الاتحاد بأن 90% من طريقته ســتنتهي عام 2000، لم تبد بعد العمل فيها على أنها شيء مميز. فالاتحاد لم يستطع تجميع الكثير من الأجزاء BACs والتي يتكون كل جزء منها من 150,000 قاعدة، والتي تم تقطيع الجينوم إليها. وحسب ما قاله ديفيد ليبمان David Lipman رئيس المركز القومي لمعلومات التقنـيات الحـيوية الـتابع للمعهـد القومي للصحةNIH، والقيم على بنك المعلومات الجينية Custodian of Gen Bank database، الـتي يرسل إليه الاتحاد كل البيانات التي يحصل عليها يـوماً بيوم عن الجينوم البشري. معظم بيانات الاتحاد عبارة عن شدف قصيرة حوالي 10,000 قاعـدة في الطول. كان الاتحاد يعرف أي هذه الشدف الصغيرة يتبع الأصل BAC ومن خريطة BACs تعـرف في أي مكان ينتمي كل BAC للكروموسوم الوالد، ولكنها حتى ذلك الوقت لا تعـرف النظام الصحيح للشدف في داخل معظم BACs. وعلى هذا الأساس فإن نسخة الاتحاد للجيـنوم هي على حد كبير غير منظمة، وعلى هذا الأساس لم يتمالك فنتر إلا أن يصفها بأنها ليست تسلسلاً على الإطلاق.

كانـت وجهة نظر الاتحاد كما أكدها ليبمان، أن العلماء يمكنهم أن يستفيدوا من البحث عن الجيـنات في السلاسل التي أخرجتها، حتى ولو كانت مفككة كما هي. وبهذا المعنى قد يكون الاتحاد قد وفى بما وعد به في أن يجعل جميع الجينات في الجينوم البشري متاحة للجميع. ولكن أن يحصـل الاتحاد على إعلان ضخم من البيت الأبيض بالانتصار كما كان يداعب خيالهم يعتبر شيئاً أخرق جداً، وخاصة في الوقت الذي أنتج فيه فنتر نوعاً أفضل من تسلسل الجينوم اكتسح ما أنتجه الاتحاد.

هـذا السرد يبين كيف انتهى هذا البحث عن فك شفرة الخريطة البشرية، ليس كانتصار نبيل ولكن كنـزاع قطط، تسمع زمجراتها في جميع أنحاء المعمورة، بحيث يقول في ذلك نورتون زندر Norton Zinder مـن جامعة روكفلر "إن ما يحدث من نـزاع ونقد لاذع وقاس لا يمكن أن يكـون عين الصواب"... وقال زميله ريتشارد روبرتس Richard Roberts من شركة سيليرا حينما تم الإعلان عن سلسلة الجينوم البشري "لا بد أن يكون هذا الإعلان من أهم ما تحتفل به البشرية، وليس سباقاً بين من هو الخاسر، ومن هو المنتصر" **(38)**.

وبينما كان المتنافسان يتفحصان تعقيدات هذا المستنقع الذي دفعا إليه بسبب هذا التنافس، ظهر في هـذه المشـاجرة وسيط جديد.. كان أريستيدس باترينوس Aristides Patrinos وهو أحد المسـؤولين في وزارة الطاقـة عن مشروع الجينوم البشري فيها، والذي كان يحظى بثقة كلا الطـرفين، وقـد لعب دوراً صغيراً في دور الحكومة تجاه مشروع الجينوم البشري، ومن ناحية

أخـــرى فقد تم عن طريقه إعطاء عدة عقود لشركة TIGR، وهي معهد فنتر الذي قام بسلسلة جينوم عدة ميكروبات تسمى أركي archae... واستطاع باترينوس أن يجمع الفرقاء في منـــزله على عدة أكواب من البيرة، وعدة فطائر من البيتزا.

في هذه المرة لم يكن هناك جدل في مواضيع معقدة مثل تقاسم الرحلان الكهربائي للسلاسل التي يكونها كل واحد. وتم اتفاق أنيق يحتوي على البنود الأساسية التالية: يجب على الطرفين أن يعلنا عـــن نجاحهما في وقت واحد، ويجب نشر ما حققاه في الوقت نفسه في مقالين منفصلين، ومن المستحسن أن يكونا في مجلتين مختلفتين. يجب على كلا الطرفين ألا ينجر أحدهما إلى نقد نوعية عمل الآخر نوعياً، وليس هذا فقط، فقد وافق كولينـــز على أن يقدم فنتر كلمة النصر من على أهم منصة في العالم في البيت الأبيض.

إن البلســـم الذي يمكن أن يداوي كل الإهانات التي حطت على رأس فنتر من جماعة الاتحاد، كانـــت كلمة رئيس الولايات المتحدة الأمريكية وهو يكيل المديح له، وأيضاً من رئيس وزراء بريطانيا ومن معارضيه الرئيسين.

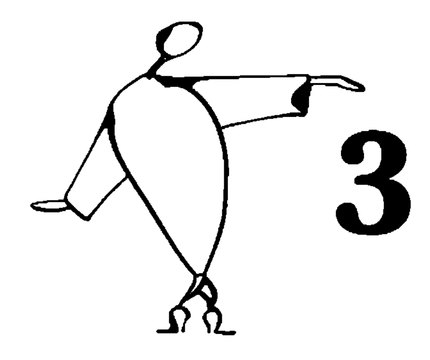
إن الإعلان عن الحدث عقد ألسنة الجميع من الدهشة، وبعد خمسة أيام فقط، أي في 21 يونيو ســـنة 2000، اجـــتمع أعضاء الفريقين الرئيسيين في البيت الأبيض، ما عدا سلستون والمجموعة البريطانية الذين أرادوا أن يحتفلوا بالحدث في لندن، وأما ميشيل هانكابلر وهو المهندس الرئيس لشركة سيليرا فلم يستطع الحضور بسبب إصابته بالجدري.

بالنسبة لواتسون، وهو مهندس فريق الاتحاد، انتهت حلقة مدهشة من حلقات حياته، فقبل 47 ســـنة مـــن هذا الحدث، وبينما كان يلعب في مكتبه في مخبر كافندش في كامبريدج، بأشكال القـــواعد الأربعـــة المكونة للنوكلوتيدات، كان أول واحد في العالم يعرف سر تركيب الدنا، والشـــكل الـــرائع لهذا الحلزون. والآن، مرة أخرى استطاع أن يمتد ببصيرته إلى أبعد بكثير من رفقائـــه البيولوجـــيين، فقد استطاع بجهد جبار أن يرسم معالم كنـــز جبار، الجينوم البشري. ويجعله حقيقة مرئية ومدركة، ولكن هذا الانتصار ليس تماماً كما حدث سابقاً، فاكتشاف الدنا مع كريك كان تشابه أفكار إلى مستوى التطابق بينهما. انتصار شارك فيه الاثنان، واعترف كل واحـــد منهما أنه لم يكن بإمكانه وحده أن يحققه. أما سلسلة الجينوم فقد كانت قصة وتجربة مخـــتلفة تماماً. ولكن كيف يمكن وصف تعقيدات ثمان سنوات من الصراع حول إنهاء مشروع الجيـــنوم في عـــدة سطور بسيطة؟ وحينما انتهى التصفيق في القاعة الشرقية من البيت الأبيض، وتسابق الصحفيون من خلال الزحام ليسألوا واتسون عن رأيه في كل ما حدث، فما كان منه إلا أن اختفى هارباً بأسرع ما يمكن.

إن هذا الاحتفال الذي تم في البيت الأبيض، والذي كانت وراءه وساطة باترينوس، لم يكن في الحقيقة معاهدة بين الفريقين، ولكن ربما معاهدة مؤقتة تمليها المنفعة الذاتية. فقد عادت العلاقات الشخصية إلى طبيعتها، فحينما أعلن الاتحاد أنه كَون حليفاً جديداً سيقوم بسَلسَلة جينوم الفأر، أطلقوا عليه "اتحاد سلسلة الفأر mouse Sequencing Consortium"، اهمهم فنتر بأهم يقومون بعمل مطابق تماماً لما يقوم به، وهذا إضاعة للمال العام، وقال أن عملية سلسلة جينوم الفأر سيلهي أعضاء الاتحاد عن تكملة مشروع الجينوم البشري، وقال "هذا ما كنا نخاف منه دائماً أهم لن يقوموا بإنهاء مشروعهم" **(39)**.. وكان هذا النقد اللاذع إشارة لتصريح الاتحاد المتكرر أنهم سيقومون بإنتاج الأرشيف الحقيقي للجينوم البشري، وليس هذا النوع التجاري الذي يتوقع أن نحصل عليه من شركة سيليرا.

ظلت المخططات السياسية لكلا الجانبين تسير في طريقين منفصلين ومختلفين. لقد بذل الاتحاد كل ما يستطيعه ليتأكد من أن البيولوجيين الأكاديميين يمكنهم الوصول والاطلاع، ليس فقط على تسلسل الجينوم، ولكن كل الأدوات الأخرى الحيوية التي تتعلق بعصر الجينوم. دعم هذا المجهود، المعهد القومي للصحة (NIH)، وويلكوم ترست، بالاشتراك مع شركات أدوية كبرى أخرى مثل ميرك، وسميث كلاين بيتشام. وكان غرض هذه الشركات أن لا تكون تحت رحمة سيليرا وشركات الجينوميات الأخرى، أو أن يشاهدوا ضياع علم البيولوجيا وراء الأسوار التجارية. لقد دعمت هاتان الشركتان مشروع سلسلة جينوم الفأر الذي يقوم به الاتحاد، وقد قامت ميرك أيضاً بتمويل تكوين قاعدة معلومات EST عامة، حتى تضارب ما فعلته شركة علوم الجينوم البشري وشركة إنسايت. وفي أبريل سنة 1999، كونت عشر شركات أدوية بالاشتراك مع ويلكوم ترست اتحاد SNP وهو مجهود الغرض منه شرح أي تغيرات في النيكلونيدات الفرادية، وجعلها في متناول البيولوجيين مجاناً، وهذه التغيرات هي المصدر الأساسي لأي تغيرات وراثية. في نفس الوقت يوجد لدى شركة سيليرا برنامجاً ل SNP، والتي تحتوي على SNP الخاص بالشركة ذلك الذي تحصل عليه من قاعدة البيانات العامة.

بعد الإعلان الذي صدر في البيت الأبيض، عاد الفريقان إلى مخابرهما، وبدأت المعركة الحقيقية وهي إعداد النسخة النهائية لسلسلة الجينوم الصالحة للنشر. كما سيحاول كلا الفريقين، التعرف على الجينات ومواضعها، وكم عدد تلك الجينات التي سترسم على الجينوم البشري.



3

ماذا تعني مخطوطة الحياة

بالرغم من أن كلاً من الجانبين قد ادعى لنفسه أنه سلسل الجينوم البشري، وبالرغم من أن هذه الادعاءات انتشرت في عناوين الأخبار حول العالم انتشار النار في الهشيم.. فالحقيقة أنهم كانوا يشربون نخب الانتصار قبل المعركة الحقيقية. فعلى كل فريق الآن أن يتعرف على دلالات ومعنى سلاسل الجينوم، ويصف ملامحه الرئيسية، وأن يبين مواضع الجينات. حين ذلك، يمكن في نظر رفقائهم العلماء أن يحددوا من هو المنتصر والفائز فعلاً.

إن أول تحليل للجينوم البشري سيكون بنفس الأهمية كعلامة واسمة في تاريخ العلوم، تماماً كتلك السنوات التي قُضيت في عملية السلسلة نفسها، إلا أنها اقتصرت على عدة اشهر قضيت في دوامة عنيفة من النشاط، حينما بدأ كلا الفريقين في استخراج الدلالات من هذه المخطوطة الغامضة التي انتزعوها من الخلية البشرية. وسرعان ما تبخرت الأنباء التي تقول أنه سيعقد مؤتمر مشترك للإعلان عن مقارنة للدلالات الخاصة بالجينوم البشري، فقد كانت شركة سيليرا والاتحاد الدولي يعملان مع اختصاصيين مختلفين، وكانا ينشران نتائجهما في مجلتين علميتين متنافستين، حيث اختارت شركة سيليرا مجلة "العلوم Science" في واشنطن، واختار الاتحاد مجلة "الطبيعة Nature" في لندن. واستمر التزاحم والتنافس إلى أقصى درجاته، حيث قام إريك لاندر، هذا البيولوجي الأكاديمي، وهو المؤلف الرئيسي لنشرات الاتحاد الدولي الخاصة بالجينوم البشري، بمحاولة كسب التأييد في حث الناشر لمجلة العلوم بعدم قبول نشرات منافسيهم إلا تحت شروط غير مقبولة من شركة سيليرا.

لقد طلب الأكاديميون من شركة سيليرا أن تمكنهم من الاطلاع مجاناً على سلاسل الجينوم التي عملتها من خلال بنك الجينات Gen Bank، حتى ولو لم يُنفِّذ هذا البنك طلبات الشركة من عدم إتاحة إطلاع الشركات التجارية المنافسة على بيانات سيليرا، ونسخها وإعادة بيعها. لقد سمح مدير النشر في مجلة العلوم أن تكون شركة سيليرا هي الوصية على بياناتها، بشرط أن يكون أي جزء منها في متناول العلماء مجاناً للتحقق والفحص. وهذا قرار رغب العلماء البيولوجيون في الحصول عليه، وأحس فنتر أن الهدف الحقيقي هو منعه من نشر أبحاثه في مجلة ذات سمعة كبيرة مثل مجلة العلوم.

قبل إعلان البيت الأبيض بفترة غير قصيرة، بدأ كل طرف يُعدّ لتحليل نسخته الخاصة من الجينوم البشري، لقد وضع فنتر أساسات فن استخراج الدلالات بشكل أو بآخر، حينما نشر أول جينوم لأحد الجراثيم سنة 1995، لقد تعلم حينذاك درساً مهماً: وهو أن أحسن طريقة لشرح معنى الجينوم هو أن تقارنه بجينوم كائن حي آخر، قرر فنتر منذ هذا الوقت أن جينوم الفأر سيكون أداة مهمة من أجل وضع الدلالات وتفسير الجينوم البشري، ولأنه اعتقد أن المقارنة بين الثديين اللذين كانا في يوم من الأيام أولاداً للعم، سيظهران مناطق من تسلسلات الدنا متشابهة في كل الملامح والصفات التي رأت الطبيعة أنه من الضروري المحافظة عليها. وخاطر فنتر بتحويل عمل أجهزته من الجينوم البشري إلى جينوم الفأر بأسرع وقت تسمح له ظروفه بها، وعندها سيكون بين يديه الجينومان- البشري والفأري- وهذا يسهل له تعيين مواضع الجينات البشرية.

كان لشركة سيليرا ميزة أخرى، وهي أن نسخته من الجينوم البشري كانت أقل حجماً من جينوم الاتحاد. لقد مكن الحاسوب الموجود في شركة سيليرا- وهو ثاني أضخم حاسوب في أمريكا- أن يجمع سوياً 27 مليون قطعة دنا، كل منها مكون من 500 قاعدة، والتي سلسلتها له أجهزته في سلاسل طويلة، وغالباً متصلة، من القطع المفروشة من الجينوم.

بالنسبة للاتحاد، فقد كانت طريقتهم أن يقطعوا سلاسل الجينوم إلى قطع يبلغ طول الواحد 150,000 قاعدة سُميت باكس BACs، وبالتالي قسم الجينوم إلى عدة آلاف من هذه القطع الصغيرة. وقد تم بالفعل تجميع الباكس لأصغر كروموسومين، (21-22)، ولكن معظم الكروموسومات الأخرى كانت ما زالت دون تجميع على شكل هذه القطع الصغيرة (الباكس BACs) وبعضها يتكون من حوالي 10,000 قاعدة. كان في الإمكان أن يتصيدوا بعض الجينات في تلك القطع الصغيرة. ولكن المهمة لم تكن سهلة أبداً، و لم يحاول الاتحاد تركيب القطع مع بعضها عن طريق الكومبيوتر لأن الكثيرين من الأعضاء لم يروا ضرورة لذلك.

لقد حضر روبرت ووترستون، وهو مدير مركز السلسلة في جامعة واشنطن بسانت لويس، خريطة للباكس BACs، تبين كيف أن قطعة باك BAC تتشابك مع الأخرى في الجينوم. بمثل هذه الخريطة من الباكس، كان ووترستون وسلستون قد سلسل جينوم الدودة المستديرة في مركز سانجر، وكان من رأيه أنه لا داعي لاستثمار أموال طائلة في مسائل الحاسوب المعقدة، والتي كانت الجزء الأكبر من مشروع سيليرا.

وبالرغم من أن سلستون ووترستون هما اللذان وضعا الأرضية العلمية لجهود مشروع السلسلة للجينوم البشري في الاتحاد، إلا أن إريك لاندر وهو مدير مركز السلسلة في معهد وايت هيد، وهو عالم رياضيات، هو في الحقيقة الذي قام بقيادة تحليل الجينوم. ففي ديسمبر سنة 1999 بدأ في دعوة البيولوجيين المتخصصين في الحاسوب- وهو علم جديد مختص في تحليل سلاسل الجينوم عن طريق الحاسوب- وطلب منهم الانضمام إلى مجموعة الاتحاد التي تحلل الجينوم. وحيث أن هذه المجموعة لم يكن لها تمويل حكومي، كما قال لاندر، فقد قامت بكل عملها عن طريق المكالمات الهاتفية، والبريد الإلكتروني.

في نفس الوقت، حضر فنتر مهرجاناً للخبراء من خارج مؤسسته، وكان الغرض من دعوتهم للمشاركة في إيجاد الجينات الخاصة بذبابة الفاكهة، رأى حينذاك أنه قد أصبح لدى شركة سيليرا الكفاية من الخبراء من أجل أول تحليل للجينوم البشري داخل مؤسسته، وبمساعدة بعض المستشارين.

كان بالإمكان هزيمة الاتحاد في السباق في مرحلة إيجاد الدلالات للجينوم، لولا الحظ، وقد يكوم ذلك بسبب الانفتاح الذي اتخذه الاتحاد كأسلوب عمل. تعرف لاندر على أحد البيولوجيين اللذين يعملون في مجال الحاسوب في ديسمبر سنة 1999 واسمة دافيد هوسلر David Hausler من سانت كروز بجامعة كاليفورنيا، ودعاه للمشاركة في إيجاد وتصيد الجينات، وقرر هوسلر أنه قبل البحث عن الجينات، من المستحسن أن تُرَتب شدف الدنا في داخل كل BAC. وأيقن هذا الرجل أن هناك معلومات كافية، بعضها قد خرجت من عند الاتحاد والبعض الآخر من مصادر أخرى، يمكن استغلالها لعمل برنامج يمكن عن طريقه ترتيب شدف الباك BACs مع بعضها، وبدأ في الحال في كتابة مثل هذا البرنامج.

وحتى يتمكن من تكوين الاستعدادات الحاسوبية من أجل تنفيذ مثل هذا البرنامج، حاول إقناع رئيس الجامعة بتدبير الدعم المالي لعمل شبكة مكونة من مائة حاسوب من طراز بنتيوم 3 Pentium III، إلا أن عملية البرمجة كانت بطيئة. وفي مايو من نفس العام، أرسل إليه أحد طلبته رسالة بالبريد الإلكتروني، يسأله فيها عن سير العمل في عملية تركيب قطع الدنا في الجينوم البشري، ورد عليه هوسلر بأن النتائج غير مرضية.

قدم هذا الطالب واسمه جيمس كنت James Kent اقتراحاً بأن بمقدوره عمل برنامج يستعمل فيه استراتيجية أبسط، ورد عليه هوسلر "كل دعواتي لك برحلة موفقة" وبعد أربعة أسابيع، كان كنت قد أتم برنامجاً لتجميع شدف الدنا، وكان هذا العمل في رأي المشرف عليه يحتاج من خمسة إلى عشر مبرمجين محترفين، حتى يتمكنوا من إنهاء البرنامج في 6-12 شهراً. وقال هوسلر عن كنت "لقد كان يضع كفيه في ماء بارد عند ذهابه للنوم، من كثرة العمل على الحاسوب حتى خلق في النهاية هذا البرنامج المعقد والمدهش" **(1)**... لقد عمل كنت سابقاً في شركة للرسوم المتحركة عن طريق الحاسوب، وذلك قبل ذهابه إلى المعهد لدراسة البيولوجيا الحاسوبية Computational Biology. استعمل كنت برنامجه لتنظيم وتجميع شدف الدنا التي سلسلها الاتحاد في الجينوم البشري، وانتهى من ذلك في 22 يونيو سنة 2000، وبعمله هذا استطاع أن يسبق شركة سيليرا الذي تصادف أن قابل برنامجها بعض العقبات غير المتوقعة، ولكن فنتر أنهى تجميعه للجينوم البشري في 25 يونيو سنة 2000 وذلك في الليلة السابقة للمؤتمر الصحفي في البيت الأبيض **(2)**.

حينما نشر الاتحاد وكذلك سيليرا تحاليلهما عن الجينوم في فبراير سنة 2001، كان من الواضح تماماً أن الاتحاد قد اعتمد بشكل أساسي على البرنامج المعدل الذي وضعه كنت، وعلى شبكة الحواسيب التي أقامها هوسلر المشرف عليه. لقد عقدت الدهشة لسان فنتر حينما علم أنه في اللحظة الأخيرة قد تمكن الاتحاد من وضع الكثير من الدلالات لتسلسل الجينوم الذي قد كونه. والذي كان من وجهة نظر فنتر لا أمل على الإطلاق لترتيب هذا التشوش من القطع المسلسلة، وقال في هذا الصدد "لقد استعملت جماعة الاتحاد كل ذرة من المعلومات استطاعوا الحصول عليها، لقد كان ذلك في قمة الذكاء، إذا أخذنا بعين الاعتبار نوعية البيانات التي حصلوا عليها، وعلى هذا الأساس، فلا يسعنا إلا أن نعترف بأن ذلك قد ترك أثراً هائلاً لدينا. إننا في الحقيقة غارقون في التعجب لأننا تنبأنا- بناءً على البيانات الأولية التي نشروها- أن هذه الشدف التي حصلوا عليها لا يمكن بأي حال من الأحوال أن تُجَمع. لقد جاء هوسلر وأنقذهم، لقد استطاع هوسلر أن يجمع ما لا يُجمَع" **(3)**.

من النظرة الأولى للجينوم البشري، يمكن القول إن المجموعتين- الاتحاد وسيليرا- قد وصلا إلى نفس الخلاصة، وأكثر ما فيها إثارة ومدعاة للدهشة، هو أن عدد الجينات أقل بكثير مما كان قد توقع لها. فكلا الطرفين وجد حوالي 30,000 (ثلاثون ألفاً) من الجينات المرمزة للبروتينات، وهي أقل بكثير من المائة ألف جين التي ذكرت في كل الكتب المرجعية على مدى عدة سنوات. وكان هذا الرقم معقولاً جداً، خاصة بعد أن تمت سَلسَلة جينوم الدودة المستديرة C.Elegans ووجد أنها تحتوي على 19098 جين وأن ذبابة الفاكهة تحتوي على 13601 جين.

لقد قالت شركة سيليرا عن برنامجها لاصطياد الجينات- والذي أسمته أوتو Otto- قد تم توقع 26588 جين أكيد، ومن المحتمل وجود 12731 جينات إضافية. أما جماعة الاتحاد فكانت توقعاتها لعدد الجينات يقع بين 30 - 40 ألفاً. وكلتا المجموعتين حبذتا الحد الأدنى من الأعداد التي توقعاتها،لأن برامج البحث عن الجينات عادة ما تكون توقعاتها أعلى من الحقيقة، ويبدو أن الرقم 30,000 (ثلاثون ألفاً) هو أكثر الأرقام قبولاً من الجميع في الوقت الحاضر **(4)**.

إن القراءة الأولى لهذه المخطوطة التي سُطرت عليها أسرار الحياة، مهما كانت تبعث الرعب في قلوب البيولوجيين، إلا أنها تُحير الشخص العادي. فقد يتساءل، هل كل هذا المجهود لكي يجدوا في النهاية أن عدد الجينات الموجودة لدى البشر أكثر بخمسين بالمائة من جينات الدودة المستديرة؟؟ ولكن يجب أن نقر أن كتيب التعليمات للحياة البشري لا يحتمل على الإطلاق أن يدلي بكل أسراره من النظرة الأولى، وليس من العجيب أن تؤدي القراءة الأولى لصفحاته على الارتباك والحيرة أكثر منها على التنوير.

لقد كُتبَ الجينوم البشري بلغة قديمة وغريبة جداً، وقد وُضعت من أجل أن تقرأها الخلايا وتفهمها وتستعملها، ولم تكتب من أجل أن تراها العين البشرية وتستخرج منها المعاني والدلالات. إن حروف الأبجدية الأربعة، والمكونة من A،T ،C ،G وهي الحروف الأولى للأربع قواعد المكونة للنوكليوتيدات التي يصنع منها الدنا، من الصعب إعرابها، بحيث لا يوجد أي معنى من كتابة السلسلة الكاملة للجينوم. فلو حاول أي إنسان أن يتحمل هذا المجهود المضني في كتابة تلك الأحرف الموجودة في المخطوطة، فإن النتيجة هي امتلاء صفحات مائة كتاب مشابه لأجزاء الموسوعة البريطانية، وكل صفحة تحتوي على هذه الحروف المرصوصة بجانب بعضها، دون فواصل، أو تشكيل، أو عناوين. وكل ما فعلته الطبيعة لفصل هذه الحروف عن بعضها هو أن جعلت كل مجموعة من الأحرف في فصل، وتكون منها 23 فصلاً، وهي ما سميت بالكروموسومات، وكل كروموسوم ما هو إلا جزيء واحد متواصل وطويل جداً من الدنا، تلتف حوله بروتينات خاصة هي التي تتحكم في عمله. ويختلف طول هذه الكروموسومات، فالكروموسوم رقم (1)، وهو أطولها، يتكون من 282 مليون قاعدة، وحتى كروموسوم (21) وهو أصغرها، يتكون من 45 مليون قاعدة.

كان التحدي الذي واجه كل من سيليرا والاتحاد، هو أن يحل شفرة 3 بليون حرف في هذه المخطوطة، المكونة من 23 كروموسوماً، عن طريق أجهزة تستطيع قراءة خمسمائة حرف فقط في المرة الواحدة، وهذا يعني تقطيع هذه الشرائط إلى شدف كل منها يحتوي على 500 قاعدة (حرف) تقريباً، ولأن عدد هذه القطع سيكون كبيراً جداً، فسيضيع مكان هذه القطع في شريط

الكروموسوم. لا بد من ترتيب هذه الشدف المكون كل منها من 500 قاعدة، ويتم ذلك عن طريق التراكيب لنهايات الشدف. زيادة على ذلك فقد أخذ كلا الفريقين عهداً على أنفسهما أن يكون الخطأ في أدنى مستوياته بحيث لا يزيد عن خطأ في قاعدة واحدة كل 10,000 قاعدة. من المحتمل أن يبرهن إيجاد الدلالات في مخطوطة الجينوم على نفس الصعوبة التي يتم بها سلسلة هذا الجينوم. وحتى وقت كتابة هذا الكتاب لم يتم التعرف إلا على الملامح الرئيسية، وبدون شك ما زالت تفاصيل كثيرة طي الكتمان، بسبب جهل البيولوجيين الكبير بطريقة عمل هذا الجينوم.

أحد الملامح الرئيسية لجغرافية الجينوم، والذي منع كل من سيليرا والاتحاد من قياس حجمه الدقيق، هو جزء الكروموسوم المسمى "القسيم المركزي Cetromere"، وهو طول من الدنا موجود تقريباً في منتصف الكروموسوم، ويشاهد عند وقت انقسام الخلية حيث يمثل الجزء الذي يشد شقي شريط الدنا، بحيث تأخذ كل خلية جديدة نصف كمية الدنا. يتكون القسيم المركزي من نفس التسلسل القاعدي الذي يتكرر عدة مرات. بجانب ذلك هناك أيضاً بعض أجزاء الكروموسوم المسببة لبعض المشاكل والتي تدعى بشكل عام "الكروماتين المغاير Heterochromatin"... هذه الأجزاء مع القسيم المركزي لا يمكن سلسلتها بالطرق المستعملة هذه الأيام، وحيث أن هذه المناطق لا تحتوي على جينات، فربما جعل ذلك من عدم سلسلتها أمراً غير مهم حالياً.

يقدر الآن حجم الجينوم البشري بما فيه من كروماتين مغاير بحوالي 3,1 بليون قاعدة، ويقدر طول الدنا المسمى الكروماتين الحقيقي يساوي 2,91 بليون قاعدة في الطول، وهذا ما قدرته شركة سيليرا.

من كل هذا الطول (2,91 بليون قاعدة)، يحتوي الربع فقط على جينات، أما ثلاثة أرباع الطول، كما يلاحظ في الوقت الحالي، فما هو إلا مقبرة للدنا المستحث Fossilized DNA، بمعنى تجارب تطورية لم تنجح في شريط الدنا، وجينات ماتت أو في طريقها إلى الانقراض. وقد سمي هذا الجزء الذي لا يحتوي على جينات "نفايات الدنا junk DNA"... وما يقال عن هذا الدنا النفايات ما هو إلا مجرد افتراضات، دون وجود أي برهان عليه. ولكن أعطي هذا الاسم لأنه لا فائدة منه. ومن النظرة الأولى، يمكن القول أن الأجزاء التي لا تحتوي على جينات من الجينوم هي في واقع الأمر منطقة مليئة بالنفايات.

إن الذي يمثل هذه المناطق، هي قطع شاذة متشردة من الدنا، استطاعت أن تنسخ نفسها ثم تفرز هذه النسخ في أماكن متفرقة من الجينوم. هذه القطع المتحركة من الدنا والتي يطلق عليها

البيولوجيون اسم "ترانسبوزون Transposon" ما هي إلا أجزاء طفيلية يعتقد أنها أتت من جينات عاملة، وانفصلت بعد استنساخها وقررت أن تعيش بمفردها في مكان آخر، ويبدو أن استنساخ هذه القطع لا يخدم أي غرض، اللهم إلا أنه يحدث فوضى في داخل الجينوم.

لقد نشر الاتحاد مقالاً كتب فيه أنه وجد أكثر من 850,000 لاينــز LINES * و500،000 ساينــز** (وهي الأسماء التي أطلقت على خطوط مرسومة عرضياً على الروموزومات). يتكون اللاين LINE من 7000 قاعدة طولاً في حين يتكون الساين SINE من 200 قاعدة فقط. هذه الأجزاء مع العائلتين الأخريين- (الكروماتين المغاير، والقسيمات المركزية)- تحتل كلها حوالي 1,229 بليون قاعدة من كامل الدنا أو أكثر من ثلث حجم الجينوم البشري.

الأنباء السارة عن هذه الترانسبوزونات أن معظمها ميت. بمعنى أنه قد انتهت عملية نسخ نفسها من آلاف السنين. ولكنها تسجل توقيت عمل الطفرات كأي قطعة أخرى من الدنا، وكلما كانت قديمة في التكوين ازدادت بها الطفرات. وباستعمال هذه الساعة الميقاتية للطفرات، استطاع الاتحاد أن يحدد عائلة واحدة من اللاينــز LINES ما زالت نشيطة في داخل الجينوم، وعائلة أخرى من SINES والتي تستعمل آليات النسخ للاينــز.

تعتبر التراسبوزونات عوامل خطورة في داخل الجينوم، ولكنها ليست خطورة شديدة، والسبب في ذلك أن النسخ التي تصنعها لنفسها تنغرز مرة أخرى في أماكن في داخل الجينوم وبطريقة عشوائية، فلو تم الغرز في منتصف أحد الجينات، فمن المحتمل أن يفقد هذا الجين وظيفته. لقد تمت مشاهدة أول لاين LINE نشيط، بسبب انغرازه في الجين الخاص بعامل التجلط المسمى العامل الثامن Factor VIII، في مريض مصاب بمرض الناعور مما أفقد هذا الجين وظيفته.

لقد وضعت معظم الترانسبوزونات في الجينوم البشري في حالة خاملة كالمستحثات، وهذا لأسباب غير معروفة، وهذا الوضع أحسن بكثير إذا ما قورن بما يحدث في الفأر، حيث أن معظم الترانسبوزونات ما زالت نشيطة جداً، وتنسخ نفسها بغزارة، بحيث تحدث تشويشاً في داخل الميراث الجنيني للفأر.

لقد قدرت مجموعة سيليرا بأن ما يحتله الدنا الخاص بالجينات من الكروماتين الحقيقي Euchromatine لا يتعدى الربع. وأن امتداد الجين من النوكليوتيدات يبلغ حوالي 27,000

---

* كلمة LINES هي اختصار Long Interspersed Nuclear Segment أي شدفة نووية طويلة منغرزة

** كلمة SINES هي اختصار Short Interspersed Nuclear Segment أي شدفة نووية قصيرة منغرزة

قاعدة. ويتكون كل جين من شدف من القواعد متبادلة، تسمى إنترونات Introns وإكسونات Exons وهذا الترتيب هام جداً لشرح كيف يمكن أن يحدث هذا التعقيد الشديد للجينوم البشري بالرغم من وجود هذا العدد المحدود من الجينات.

هذه المنظومة من الإنترونات والإكسونات التبادلية هي أساس هذا الأسلوب الباروكي والمسمى "الضفيرة التبادلية alternative splicing"، والتي تعمل كالتالي: يُفَعل أحد الجينات بوساطة مجموعة من البروتينات الخاصة، الموجودة على المنطقة المتحكمة في هذا الجين، في النهاية التي تبدأ منها عملية استنساخه. حينما يُفَعل الجين تتم عملية الانتساخ، وذلك بأن يفترق شقي شريط الدنا، ويصنع نسخة طبق الأصل لأحد الشقين، مبعداً الشق الآخر.

النسخة التي تتكون لشريط الدنا (الجين) تتكون من مادة كيميائية مشابهة يطلق عليها الرنا RNA، وذلك لاحتوائها على سكر الريبوز عوضاً عن الديوكسي ريبوز.. تُجرى على هذا الرنا المنسوخ عملية تعديل عن طريق جهاز عبقري يسمى "جسيم التضفير splicosome" والذي يقوم بفصل الإنترونات والتخلص منها، ثم يوصل (يُضَفر splices) الإكسونات مع بعضها، في نسخة معدلة مختصرة وقصيرة... تخرج هذه النسخة النهائية من الرنا من داخل النواة إلى السيتوبلازم، حيث تستعملها الريباسات ribosomes، وهي الآلات التي تصنع البروتينات داخل الخلية..

حينما تستقر الرنا المنسوخة على الريباسة، فإن ترتيب القواعد على الرنا هو الذي يملي ترتيب الأحماض الأمينية في سلسلة البروتين، كل ثلاث قواعد على شريط الرنا تمثل حامض أميني، وعلى هذا الأساس فإن تتالي كل ثلاث قواعد يمثل تتالي الأحماض الأمينية في جزيء البروتين... يوجد عشرون حامضاً أمينياً، كل واحد منها يُرمِّز له ثلاث قواعد... وحيث يمكن عمل 64 ثلاثية (triplet code) (ثلاثية راموزية) من القواعد الأربعة، فقد وجد أكثر من ثلاثية راموزية لبعض الأحماض الأمينية، بجانب وجود ثلاث ثلاثيات تُرمَز إلى أمر بالتوقف (stop sign).. هذه العلاقات الهامة بين الدنا والرنا، وكذلك بينهما وبين البروتينات، هو ما يعرف عند البيولوجيون بالراموز الوراثي (genetic code)، ولا بد أن يكون هذا الراموز قد تكون منذ فجر الحياة على الأرض، أي منذ 8،3 بليون سنة...

وبالرغم من أن البروتينات تكون على شكل سلسلة طولية من الأحماض الأمينية، إلا أن هذه السلسلة تلتف وتنطبق على بعضها، في شكل ثلاثي الأبعاد، لتعطي بنية خاصة يمليها ترتيب الأحماض الأمينية. إن أجزاء الأحماض الأمينية التي تجعلها تتحد مع بعضها- (مجموعة الأمين ومجموعة الكربوكسيل)- ثابتة في جميع الأحماض الأمينية، وبالتالي هي التي تصنع العمود الفقري

للسلسلة. ولكن توجد مجموعات أخرى جانبية مختلفة، تبرز من على هذا العمود الفقري، وهذه المجموعات الجانبية المختلفة هي التي تسبب هذا التنوع الهائل لمجموعة البروتينات. فبعض البروتينات تعمل كمواد هيكلية مثل خيوط الكولاجين Collagen fibres. وبعض البروتينات تعمل كإنـــزيمات وهي التي تعمل على تنظيم التفاعلات الاستقلابية وبعضها يعمل كآلات معقدة للخلايا، مثل المجموعة العجيبة للبروتينات المسماة "توبوأيزوميراز Topoisomerase" وهذه البروتينات تستطيع حل أي عقد تتكون على خيط الدنا، حينما يتشابك هذا الخيط على نفسه،

إن أحد ملامح التخطيط الأنيق للطبيعة بالنسبة للبروتينات أن لها طرازات مختلفة، فالبروتين الواحد قد يكون له عدة حقول، وكل حقل له وظيفة مختلفة.. فبعض الأدوار المركزية في وظائف الخلية تقوم بها بروتينات فرادية ولكن لها حقول متعددة، وكل حقل ينظم دائرة معقدة من البروتينات الأقل مرتبة.

هنا يظهر دور بنية الإنترون- إكسون في الجينات. فحينما يقوم جسيم التضفير Splicosome بعمل نسخة الرنا من الجين، فإنها تستطيع أن تُكَون نسخاً بديلة متعددة، إما بتخطي أو حذف إكسونات أو بإضافة إنترونات. والنتيجة أن جيناً واحداً يمكن أن يُكَون عائلة كاملة من البروتينات المختلفة، وكل بروتينٍ له مجموعة مختلفة من التراكيب، وبالتالي مجموعة مختلفة من الصفات.

لا يملك البيولوجيون حتى الآن فكرة واضحة عن كيفية تحكم الخلية في هذا التضفير التبادلي Alternative Splicing، ويعتقدون أن هناك مناطق تَحَكم في بداية الجين تختارها آليات الانتساخ المعقدة. وربما يكون للإنترونات نفسها دور في التحكم في أيٍّ من الإكسونات هي التي ستنسخ. أحياناً يتم تكوين ضفائر مختلفة في أنماط مختلفة من الخلايا. فعلى سبيل المثال، نجد أن بروتين الدستروفين Dystrophine وهو أحد أكبر الجينات في الجينوم البشري، حيث يتكون من حوالي 2,4 مليون قاعدة، ويحتوي على تسعة وسبعين إكسوناً، وتستغرق الخلية حوالي ست عشرة ساعة لتنسخ هذا الجين إلى رنا. تقوم جسيمات التضفير Splicosome بقطع 99% من نسخة الدنا وذلك بحذف الإنترونات، وما تبقى يقوم بعمل بروتين كبير يتكون من 3685 حامض أميني. يمكن للطفرات التي تحدث في مواضع مختلفة من هذا البروتين أن تفسده وتخل بوظيفته، وتُكَون هذا الطيف المختلف من الأمراض التي يطلق عليها الخثل العضلي Muscular dystrophy... وهذه هي الطريقة التي أدت إلى اكتشاف هذا البروتين، وإعطائه هذا الاسم. وبالرغم مما يبدو على أن إنتاج بروتين الدستروفين عملية غير كفوءة (إلا أن الجسيم يستغل الجين بوسيلتين..

ينشط الجين في خلايا المخ، ولكن بآلية التضفير، تستخدم خلايا المخ مجموعة صغيرة من التسعة وسبعين إكسوناً لتكوين بروتين أصغر بكثير من الطبيعي).

إن عملية التضفير البديل ما هي إلا بدايات الأسرار التي تُسبَر، والتي ربما تبين مصادر التعقيد الهائل للخلايا في الثدييات... ربما يكون حوالي 60% من الجينات البشرية لها بدائل من الأشكال المضفرة، وهذا ربما يعطي الخلايا البشرية المقدرة على خلق بروتينات بمقدار خمسة أضعاف ما تنتجه الجينات الموجودة في الدودة المستديرة، أو ذبابة الفاكهة، بالرغم من أن الخلايا البشرية تحتوي على ضعفي الجينات الموجودة في هذه الكائنات، وهذا ما قاله أعضاء الاتحاد عن الجينوم البشري.

مصدر آخر من مصادر التعقيد في الثدييات، ربما يتعلق بهذه الهندسية الشديدة التعقيد للبروتينات الموجودة بها. والتي يوجد على سطحها حقول وظيفية أكثر بكثير من بروتينات الدودة أو ذبابة الفاكهة. معظم الحقول على البروتينات قديم جداً، ولكن 7% فقط من الحقول الموجودة في البروتيوم Proteome (هذه هي الكلمة المقابلة للجينوم، فالجينوم هي الخريطة للنوكلوتيدات الموجودة في كل الدنا بالخلية، والبروتيوم هي خريطة الحموض الأمينية المكونة لجميع بروتينات الخلية) غير موجودة في الحيوانات من المراتب الدنيا. وهذا يُظهِر أن تكوين حقول جديدة للبروتينات لم يكن في الحقيقة ذا أهمية كبرى في تخطيط تكوين الثدييات. إن الفرق بالنسبة للبشر، أن بروتينات خلاياه تحتوي على حقول أكثر بكثير، مما يجعل تلك البروتينات أكثر تعقيداً، وليس هذا فقط ولكن أيضاً يتيح لتفاعلات أكثر ثراء بين البروتينات وبعضها.

يقول كولنـــز وهو الموجه وقائد مجموعة الاتحاد في هذا الشأن "يبدو أن الاختراع الأساسي هو رصف وترتيب الأشياء لكي تصنع في النهاية بروتينات متعددة الوظائف، ربما صممت عملية النشوء والتطور Evolution معظم الطيات الأساسية للبروتينات التي تحتاجها لأداء وظائفها منذ القدم البعيد.. وأن التقدم الذي حدث على مدى الأربعمائة مليون سنة الماضية حدث في الكيفية التي حولت وعدلت في هذه البروتينات بطرق مهمة. وهذا يعطينا سبباً آخر لعدم الإصابة بالذعر والهلع" قال ذلك وهو يشير إلى العدد القليل من الجينات التي وجدها فريقه **(5)**.

يوجد تفسير محتمل آخر لوجود هذا العدد القليل من الجينات من قبل شركة سيليرا وكذلك مجموعة الاتحاد، هو أن كلا الفريقين كانت تقديراتهما أقل بكثير من الواقع. هذا ما اعتقده على الأقل زميل فنتر السابق وليم هازلتين، هذا الرجل الذي يرأس شركة علوم الجينوم البشري Human Genome Sciences كان دائماً يذكر أن عدد الجينات البشرية هي حوالي 120,000 أو أكثر، وكان هذا رأي راندل سكوت Randal Scott رئيس شركة إنسايت Incyte. في

واقع الأمر، كانت تنبؤات سكوت في سبتمبر 1999 تقدر عدد الجينات بـــ 142,643 وكانت هذه أعلى التقديرات التي سجلت. وعندما خرجت التحاليل الحديثة، قَبِلَ سكوت بالتقديرات المنخفضة لعدد الجينات، ولكن هازلتين بقي صامداً على تقديراته العالية، بالرغم من كونه ضمن مجموعة قليلة تقف ضد جميع الذين يقودون العمل في تحاليل الجينوم البشري في العالم.

كان من الصعب تقييم ما عرضه هازلتين، لأنه لم يقم بنشر أي من خلاصة أبحاثه، ولكن في نفس الوقت كان من الصعب أيضاً نفي ما يقول. وكان يعتقد أن فنتر والباحثين الآخرين الذين يتصيدون الجينات، ينهجون طريقاً خاطئاً. وكان يُصر على أن سلسلة الجينوم كله من أجل البحث عن الجينات، ولكي تكتشف أي الجينات تُفَعلَ في كل نوع من الخلايا.. في رأيه مضيعة هائلة للوقت والجهد، حينما توجد طريقة أسهل بكثير، وأكيدة بشكل أكبر، للتعرف على كامل مجموعة الجينات البشري. كان اختصار الطريق الذي اتبعته شركة "علوم الجينوم البشري" هو جعل الخلية نفسها تقرأ المعلومات المُربكة في الجينوم، وكل ما يصنعه أفراد الشركة هو أسر الدنا المنتسخ، وعلى هذا المبدأ استثمرت شركة "علوم الجينوم البشري Human Genome Sciences " جهداً مضنياً في محاولة أسر الجينات الموجودة في الخلايا المختلفة، وتشمل أيضاً أنسجة الجنين في مراحل مختلفة من التطور.

إن طريقة أسر الرنا المنسوخ استغلت في البدء من قبل فنتر، وكانت هي الأساس الذي بنيت عليه الشراكة بينه وهازلتين. هذه القطع من الرنا المنتسخة غالباً ما كانت تسلسل جزئياً، وكانت تسمى "عروة التسلسل المعبرة Expressed Sequence Tags (ESTs) كانت هذه العروات ESTs مفيدة جداً في تعيين مواضع الجينات التي نسخت منها. ولكن كان معروفاً أن مجموعة العروات ESTs تفرط في تنبؤها لعدد الجينات التي صدرت عنها، وذلك في أحد جوانبه بسبب عملية التضفير البديل Alternative Splicing وبعض التقلبات الأخرى لعمل الجسيمات المضفرة Splicosome وعلى هذا الأساس فالاعتماد على تعيين الجينات عن طريق عروات التسلسل ESTs أعطى أرقاماً عالية لعدد الجينات إذا ما قورنت بالعدد القليل (30,000) الذي اقترحه كل من فريق سيليرا والاتحاد.

إلا أن هازلتين قال إنه واثق تماماً من أنه استطاع التخلص من الأشكال المتضافرة البديلة، وكذلك جميع مصادر التشويش من مجموعة عروات التسلسل المستعملة. وقد استطاع بإمكانات شركة "علوم الجينوم البشري Human Genome Sciences" أن يعين كل التسلسل في شدف 90,000 من عروات التسلسل، والذي آمن أنها تمثل 90 ألف جين مختلف.

حينما نشر البيولوجيون التابعون للاتحاد تسلسل الكروموسوم البشري رقم 22 في ديسمبر سنة 1999، صرحوا بأنهم استطاعوا التعرف على 545 جيناً فيه. ولكن هازلتين قال إنه استطاع أن

يشاهد ضعف هذا الرقم من الجينات في كروموسوم 22، بكلمات أخرى، إن أحسن طرق إيجاد الجينات بالطرق التقليدية، تستطيع تصيُّد واحد فقط من كل جينين.

قال هازلتين معلقاً على ذلك "لا توجد اكتشافات جديدة، كما لم يجدوا جينات جديدة، وقد بذل الباحثون جهداً شديداً ليقولوا لنا في النهاية إن سَلسَلة الكروموسوم لا يمكن استعمالها لإيجاد الجينات.. وأنا أستطيع أن أدعي أن ذلك هو أكبر الأسرار التي لم يفصح فيها الجينوم البشري عن نفسه" **(6)**.

بعد عدة أشهر، وحينما احتدم الجدل، قال هازلتين "إن هؤلاء الأشخاص الذين يقومون بسلسلة الدنا، هم آخر من يستطيع تقدير عدد الجينات في الجينوم البشري" **(7)**.. ولكن بعد ذلك، حينما قال كل من عمل في سلسلة الدنا قدر أن عدد الجينات هي 30,000 فقط، عَلق هازلتين على ذلك... إن هذا هو الخطأ الجماعي (Erred en masse) وخاصة لأن كلا الفريقين يستعملان نفس الطريقة لإيجاد الجينات، وحتى نتعرف على الحقيقة فإن الطرق المستعملة غير مثالية، ويمكن لها أن تغفل عَدّ بعض الجينات.

أحد الشواهد التي يمكن الاعتماد عليها في برامج التعرف على الجينات هو "البحث عن التماثل Homology Search"، ويعني ذلك البحث في قواعد البيانات للدنا المسلسل لجينات موجودة في كائنات أخرى، وإيجاد مثيل لها في الجينوم البشري، واعتبر أن أي تسلسل للدنا في الجينوم البشري مماثل أو مشابه لجين معروف في جينومات الكائنات الأخرى، من المحتمل أن يكون نفسه جيناً.. واعتبرت هذه طريقة هائلة للبحث عن الجينات، ولكن في نفس الوقت سيغفل عن الجينات الخاصة بالبشر دون غيرهم، و لم يتم وصفها بعد في كتالوجات الدنا البشري.

لم يقلق هازلتين أن يكون ضمن أقلية تكاد تقتصر عليه، حينما تنبأ بأن عدد الجينات البشرية التي تعرف ستزداد بشكل مضطرد حتى تصل إلى الأرقام التي اقتنع بوجودها، والتي تتراوح بين 100 و120 ألفاً. وبالرغم من أن فنتر يعارض هذا الرقم الذي تنبأ به زميله السابق، كتب عن تحليله حول الجينوم البشري أن الطريقة الوحيدة لتعيين عدد الجينات، هي تصيدها في الخلايا المختلفة في الجسم. وبهذا القول، فهو قد تبنى في الحقيقة المقاربة التي اتبعها هازلتين.

لقد أعاد التحليل الأولي للجينوم البشري إلى الأذهان، الحقيقة المتعارف عليها منذ زمن بعيد، وهي أن معظم الكائنات هي متقاربة إلى حد بعيد مع بعضها، وكأنما هي غصينات في نفس شجرة الحياة، وحتى البيولوجيون الذين يؤمنون بنظرية النشوء والتطور سيندهشون بهذا التشابه الساحق بين البشر وأشكال أخرى من الحياة، حين المقارنة على المستوى الجزيئي للدنا. فنحن

والفأر إخوان في فصيلة الثدييات وهذا هو الشيء الوحيد المشترك بين الفأر والإنسان، بالرغم من مرور 100 مليون سنة على سلفنا المشترك.

ولكن حينما حلل فنتر جينوم الفأر، قال أن من 26 ألف جين أكيدة في الإنسان وجد 300 فقط ليس لها مماثل في الفأر. وعلى هذا الأساس أن يكون الشمبانـــزي وهو الأكثر قرابة من البشر، ربما يحتوي الجينوم نفس مجموعة الجينات مثل البشر، وأنه من المحتمل أن يكون الفرق بين الاثنين هو وجود بدائل للجين الواحد.

لقد أكد الاتحاد من ناحيته، أن هناك على الأقل 100 جين بشري قد استعيرت من الجراثيم، ومن المحتمل أن يكون ذلك قد حدث عن طريق الإصابة ببعض الأخماج.. ولكن هذه الخلاصة سرعان ما أجهضت، وحدث نقد شديد لها من علماء معهد أبحاث الجينوم البشري، وفي أماكن أخرى. و لم يبذل لاندر وهو المؤلف الرئيسي لورقة البحث التي نشرها فريق الاتحاد أي مجهود للدفاع عن هذه الخلاصة **(8)**.

يوضح التشابه بين جينوم الفأر وجينوم البشر مدى قصور مقدرة البيولوجيين عن إيجاد الرابط بين الجينوم وبين الكائن الذي تكون بناء عليه. فمن الواضح أن بعض التغيرات الحادثة التي تتم على مستوى الجينوم يمكن أن تحدث تغيرات هائلة على مستوى الكائن ككل.. ويبدو أن أمام العلماء مراحل ضخمة من العمل والبحث قبل أن تفهم الآليات التي تتعلق بمخطوطة التعليمات الوراثية.

إن الخطوة الأولى الضرورية لذلك هي الاستمرار في العمل الذي بُدئ فيه وهو تكملة الكتالوج الذي يحتوي على كامل الجينات البشرية، وتعتبر البرامج المستعملة حالياً في إيجاد الجينات قوية جداً ولكنها ليست دقيقة تماماً. تبحث هذه البرامج بشكل أساسي عما يطلق عليه "إطار القراءة المفتوح Open reading frame".. وتعني قطعة من الدنا تستهل بالقواعد ATG، وهي الثلاثية التي تبدأ في تكوين سلسلة البروتين، وتستمر إلى طول معقول دون وجود ثلاثية القواعد التي توقف تكوين السلسلة. هذه الاستراتيجية تعمل بشكل جيد في البحث عن الجينات في الجراثيم، لأنها تملك جينوماً مدمجاً بشكل جيد، ولكن إيجاد الجينات يقابل بصعوبة شديدة في ظل وجود هذا الازدحام من الإكسونات والإنترونات الذي يميز بنية الجينات في الحيوانات والنباتات. إن منطقة الوصل بين الإنترون والإكسون غير مميزة بشكل جيد، كما أن بعض الإشارات التي تستخدمها جسيمات التضفير، في نـــزع الإنترونات غير مفهومة حتى الآن، ولا تزال القوانين التي تتحكم في عملية التضفير التبادلي Alternative Splicing يلفها الغموض.. وبما أن الأساسات النظرية للكشف عن سلاسل الجينات في داخل الجينوم غير تامة، فإن البيولوجيون يزودون برامجهم، للتنبؤ عن وجود الجينات، بالمعطيات المعتمدة على الخبرة العلمية.. وتشمل:

1. تسلسل الدنا المستنتج من رمز البروتينات البشرية المعروفة، والتي لا بد أن يكون لها صورة مطابقة مرسومة في الجينوم البشري.

2. ومن شدف التسلسل المعبرة ESTs (وهي تلك القطع من الرنا المستنسخ والتي يتم أسرها من الخلايا البشرية الحية)

3. أبحاث التماثل Homology research

4. مقارنة مباشرة بين جينوم البشر وجينوم الفأر. يساعد تجميع كل هذه البيانات على التنبؤ بالإكسونات الموجودة في الجينوم البشري والتي يمكن أن تكون أجزاءً من الجينات البشرية.

إن الجينوم البشري لأكبر بكثير من كونه قائمة تحدد أنواع البروتينات، حيث يتضمن في طياته أيضاً برنامج عمل الخلية البشرية. يقبع هذا البرنامج في المنطقة البدئية الحاكمة من تسلسل الدنا الموجودة في بداية الجينات، وتستطيع معقدات الانتساخ التعرف عليها. لقد استطاع علماء البيولوجيا الجزيئية أن يتعرفوا على الكثير من سلاسل التحكم هذه، وبدون شك يوجد الكثير منها لم يتم التعرف عليه بعد.. ويساعد في ذلك جينوم الفأر مرة أخرى. فحينما يتم التعرف بشكل مناسب على جينوم الفأر، بحيث تتم مطابقته مع الترتيب المختلف نوعاً ما للكروموسومات البشرية، فإن المناطق من الدنا التي لا تتطابق مع الإكسونات، يمكن أن تكون لسلسلات التحكم.

يقول فنتر أنه بجانب الإكسونات وتسلسلات التحكم، توجد مجموعة ثالثة من التطابقات بين جينوم الفأر والجينوم البشري. طبيعة هذه المجموعة الثالثة ما زال مجهولاً، إلا أن أي تسلسل من الدنا استطاعت الطبيعة أن تحافظ عليه لمدة 100 مليون سنة،لا بد وأن يكون له أهمية ما. أحد الاحتمالات هو وجود الكثير من الجينات الصانعة لـــ RNA ما زالت تنتظر الاكتشاف. إن معظم الجينات تصنع البروتينات، إلا أن معظم الأجهزة الحيوية داخل الخلية الحية تتكون من جزيئات من الرنا RNA، تشمل تلك الأجهزة الحيوية جزيئات مثل جسيمات التضفير Splicosomes، وهي المسؤولة عن تحرير edits انتساخات الرنا، أما الريبوزومات فهي التي تقوم بترجمة Translate هذه النسخ من الرنا إلى البروتينات. يعرف أيضاً عن جزيئات الرنا أنها تقوم بأدوار أخرى مثل إيقاف عمل واحد من زوج كروموسومي X في خلايا الأنثى، بحيث يكون عمل جينات X في خلايا الأنثى مساوية لعددها في خلايا الذكر. من ناحية أخرى فإن لجزيئات الرنا المقدرة على الالتفاف على نفسها لتعطي شكلاً ثلاثي الأبعاد تماماً كسلاسل الحموض الأمينية في البروتينات، وأخيراً يمكن لجزيئات الرنا أن تعمل كعوامل مساعدة Catalysts في

تسريع التفاعلات الكيميائية داخل الخلايا. ولو أخذنا نـــزعة الطبيعة لاستقلال كل ما يمكن مما لديها من أشياء، فإن الطيف الكامل لجينات الرنا ربما لم يُكشف النقاب عنه حتى الآن.

يستمر علماء البيولوجي المتخصصون في علوم الحاسوب Computational biologists في تحسين طرق تعرفهم على الجينات البشرية، ونتج عن ذلك علم جديد يسمى "البروتيوميات Proteomics" وبشكل مختصر يمكن تعريف علم البروتيوميات على أنه دراسة البروتينات على مستوى الجينوم، ومن يعمل في هذا الحقل من الكيميائيين يمكن تسميتهم "علماء البروتيوميات Proteomicists"، ولقد مكنت بعض الطرائق الحديثة العبقرية علماء البيولوجيا دراسة كل- أو معظم- البروتينات في الخلية بشكل جماعي. إحدى هذه الطرق هو استعمال أجهزة الطيف الكتلي المتطورة advanced mass spectrometry، والتي تسمح بالتعرف على كل البروتينات. وتوجد طريقة أخرى تسمى "منظومة ثنائي هجين الخميرة Yeast two hybrid system "، تبين أي البروتينات تتفاعل مع بعضها في داخل الخلية، وهي خطوة هامة أولية لتقرير عمل بروتين غير معروف.

إن دراسة الجينوم وكذلك البروتينات التي تتكون بناء على معلوماته هي الأرضية الأساسية لفهم طبيعة الخلية البشرية الحية، وهي- بناء على ذلك- الأساس لفهم جميع أمراض الإنسان. وبالرغم من حدوث تقدم هائل منذ بدايات البيولوجيا الجزيئية سنة 1953، إلا أن ملامح أساسية لآليات حدوث المرض ما يزال يلفها الظلام. يعتقد أن جسم الإنسان يحتوي على 100 تريليون خلية، وكل هذا العدد المهول جاء من بويضة ملقحة واحدة، وبوسيلة- ما زال يلفها الغموض- تحولت إلى الأشكال الوظيفية المختلفة في الإنسان البالغ.

يعرف حوالي 260 نمطاً من الخلايا البشرية، وبدون شك ستكتشف أنماط أخرى كثيرة **(9)**. تحتوي هذه الخلايا نفس الجينوم، ولكن كل نمط من الخلايا يستعمل الجينوم بشكل مختلف. لا بد أن تكون معظم الجينات غير مُفَعلة بشكل دائم، وإلا أصبحت الخلية في حالة فوضى. من المفترض أن كل الخلايا تستعمل مجموعة مشتركة من الجينات تسمى "جينات الإدامة House Keeping genes" في حين توجد مجموعة أخرى من الجينات خاصة بكل من الخلايا، تستعملها وحدها دون غيرها. ولكن لا يعرف أحد حتى الآن كيف يحلل الجينوم من حيث يستطيع أن يعّرف أي الجينات هي المخصصة لعمل خلايا الكلية مثلاً، وأيها هي التي تعمل في خلايا الجلد أو الرئة أو الكبد.. وليس من الواضح بعد معرفة ما هي العملية التي تحدث أثناء التطور لتجعل كل نمط من الخلايا يأخذ صفاته الخاصة به، وأي الجينات التي سيتم التعبير عنها في ذلك النمط الخلوي.

من المحتمل أن معظم خلايا الجسم موجودة في حالة نشاط جزيئي شديد، فمعظم بروتينات الخلية في حالة تفاعل مستمر مع بعضها. وفي واقع الأمر، تقوم بحسابات معقدة، في محصلتها أن يؤخذ قرار، يُحمل إلى نواة الخلية، ويقوم بتفعيل أو عدم تفعيل هذا الجين أو ذلك. تأتي رسائل من خلايا قريبة، وأخرى بعيدة على سطح الخلية، حاملة تعليمات إلى المستقبلات البروتينية الموجودة على غشاء الخلية، وتستقبل هذه الرسائل بروتينات أخرى في داخل الخلية، ومن ثم إلى نواة الخلية. وفي داخل النواة، نتيجة كل الحسابات التي تمت داخل الخلية، والرسائل التي أتتها من الخارج.. بناء على كل ذلك، تبدأ عوامل النسخ في انتساخ الجينات، ربما مئات أو حتى آلاف النسخ تتم كل ثانية.

كل هذا النشاط المنقطع النظير يحدث في داخل مكان بالغ الدقة، فإذا تخيلنا أصغر ذرة من التراب يمكن مشاهدتها، فإن هذه الذرة تبلغ حجم خلايا بشرية، هذه الخلايا هي الأحجار التي بني منها جسم الإنسان.

يوجد في داخل الخلية عدة أقسام، أهمها النواة، وتحتل حوالي 10% من كامل حجم الخلية. وتعتبر النواة هي السكن الآمن والمحمي للجينوم. يوجد في باقي الخلية حيز مملوء بمحلول يسمى السيتوبلازم، ويحتوي على أشكال ومركبات مثل الريباسات Ribosomes والتي تتولى إنتاج بروتينات الخلية، ومثل المتقدرات Mitochondia وهي مصانع الطاقة داخل الخلية. هذه المتقدرات كانت في يوم من الأيام جراثيم تعيش حرة في الطبيعة، ومنذ عدة بلايين من السنين الخالية أُسرت واستخدمت في داخل خلايا الحيوانات. ومن أجل ذلك فإن المتقدرات تمتلك جينوماً قد تم تنكسه، وما بقي منه عبارة عن حلقة من الدنا تحتوي على 16569 نوكلوتيدات.

في داخل النواة، يوجد الجينوم في شكل ثلاثة وعشرين زوجاً من الكروموسومات، وكل كروموسوم مكون من شريط واحد عملاق من الدنا، وملفوف حوله نوع خاص من البروتين يحمي جزيء الدنا، ويتحكم في وظائفه. وبالرغم من الحجم الصغير جداً للنواة، إلا أن الكروموسومات هي أشكال لها أحجام كبيرة نسبياً، فلو افترضنا أننا فردنا سلسلة الدنا لكروموسوم 21 وهو أكبرها (لصار طوله 8,5 سم) **(10)**. ولو وصلنا سلاسل الدنا في الستة والأربعين كروموسوماً، لبلغ طولها 7 أقدام. إنه عمل جبار وهندسة فوق التصور، أن يلتف كل هذا الشريط الطويل في داخل هذا الحيز الضيق جداً للنواة، وبالرغم من ذلك يتيح للخلية كل الإمكانيات أن تتواصل مع أي جزء ترغب في التواصل معه. من ناحية أخرى يستطيع سنتيمتر مكعب واحد من جزيئات الدنا أن يختزن "10" جيجا بايت Gigabytes "10". ويقول راندل

سكوت وهو رئيس مجلس إدارة شركة "إنسايت للجينوميات Incyte Genomics" "أنها أكبر مقدرة على التخزين يمكن أن يتخيلها الإنسان على المستوى الجزيئي" **(11)**.

وبالرغم من أن العمل قد يطول إلى عدة عقود لفهم هذه المعجزة الموضوعة في هذا الحيز البيولوجي الدقيق، بما تحتويه من عمليات حاسوبية ومعلوماتية وإنشائية.. إلا أن عملية ترجمة المعلومات الخاصة بالجينوم إلى تطورات طبية يجب ألا تنتظر طويلاً.. وهي بالفعل قد بدأت الآن.

والآن، من كان الفائز في هذا السباق لسلسلة الجينوم البشري؟ لقد حقق فنتر الكثير مما كان قد جهز نفسه لعمله، وبالرغم مما قيل في مجلة العلوم Science عن وجود نقاط ضعف شديدة في إيجاد الدلالات للجينوم. لقد استطاع إخراج نسخة مفيدة- بالرغم من كونها غير كاملة- للجينوم البشري، في فبراير سنة 2000 في اليوم الذي تمكن فيه العلماء من الاطلاع على أجزاء منه على الأقل، وبدون المنافسة الشرسة التي قام بها فنتر، فربما استمر فريق الاتحاد في اتباع المسار الأولي الذي كانوا يتبعونه لإيجاد صيغة الجينوم الكامل (يقصد بالكامل كل الجينوم ما عدا دنا الكروماتين المغاير Heterochromatine DNA والذي لا يمكن سلسلته بالطرق المتوفرة حالياً). وكان تقدير واتسون الأولي لإتمام ذلك في حدود سنة 2005.

لم يختصر فنتر تاريخ الحصول على نسخة الجينوم البشري الكامل بمقدار أربع سنوات فقط، ولكن أيضاً استطاع أن يسلسل، ويركب جينوم الفأر.. ومجمل القول، لقد كان النجاح الذي تحقق مذهلاً، مما يثبت مدى المخاطر والمجازفات غير العادية التي تحملها فنتر وميشيل هانكابلر في التخطيط لمشروعهما، وكذلك توني وايت Tony White وهو المدير التنفيذي لشركة أبليرا Applera لدعمهما.

ولكن لقد نجح أيضاً أعضاء الاتحاد.. فكانت النسخة الأولية للجينوم التي نشرها الفريق في نفس الوقت الذي نشرت فيه شركة سيليرا نسختها، كانت متشابهة إلى حد كبير، بالرغم من أن فنتر كان يستعمل بياناته ويستغل البيانات التي ينشرها جماعة الاتحاد، في حين أن فريق الاتحاد كان يستعمل بياناته فقط. وبالتالي فقد كان حق فريق الاتحاد أن يكون له بعض الفضل فيما أنجزه فنتر.. وهم أنفسهم قد استعملوا بعض الطرق التي طورها فنتر مثل طريقة قراءة طرفي سلسلة الدنا "Paired-end read".

لقد تحمل الاتحاد عملية التنظيم الإداري الذي وزع بين ستة مراكز، بالرغم من أن معظم العبء كان يحمله سالتون الموجود في مركز سانجر قرب كامبريدج في إنجلترا، وكذلك مركز روبرت

ووترستون في جامعة واشنطن بسانت لويس. واشترك معه في وقت لاحق أريك لاندر من معهد وايت هيد في كامبريدج ماساشوستس. كما اعتمد الاتحاد أيضاً على بعض الدعم المتقطع من المخصصات الحكومية.. وبالرغم من كل المعوقات، أثبت فريق الاتحاد نجاحاً تقنياً منقطع النظير، في إنهاء المشروع في الوقت المحدد وفي حدود الميزانية المقدرة له، ويعتبر ذلك سجلاً قياسياً لمشروع حكومي.

إن قمة المنافسة مع فنتر، كانت على كل حال معركة جانبية بالنسبة للاتحاد إذا ما نظرنا إلى هدفه النهائي، وهو إخراج نسخة كاملة للجينوم، في الميعاد المعدل وهو سنة 2003، فمن المعروف أن نسختي كلا الطرفين كانت تحتوي على ثغرات عديدة، بالرغم من أن معظم هذه الثغرات كانت متوضعة في أماكن تكرار الدنا، ومن المحتمل ألا يحتوي إلا على بعض الجينات. لقد تعهد فريق الاتحاد أن يغلق كل هذه الثغرات، فيما عدا تلك الموجودة في الكروماتين المغاير Heterochromatin في غاية أقصاها 2003، ولكن فنتر هو الآخر خطط لتحسين سلسلة الجينوم، ولكنه لم يأخذ على نفسه أي تعهد بتاريخ إكمال ذلك.

كان رد فعل كثير من الباحثين حينما بدؤوا في تفحص كلتا النسختين من الجينوم، هو أن نسخة شركة سيليرا أكثر دقة، وأسهل في قراءتها، وأكثر تماماً عن نسخة الاتحاد **(12)**. وقد لا يُستغرب هذا الرأي إذا عرفنا أن نسخة سيليرا تحتوي على ضعفي بيانات السلسلة. وبالطبع كانت سيليرا تتطلع إلى نسخة أفضل، وذلك لأن نسخة الاتحاد المنافسة كانت تعرض مجاناً على من يريدها، وكان سلاح فنتر السري هو سلسلة جينوم الفأر، والذي كان مؤمناً فقط للمشتركين، ورغم ذلك ففريق الاتحاد مشغولون هم أيضاً في إخراج نسختهم الخاصة من جينوم الفأر، وأعضاء الاتحاد مصممون على جعل هذا الجينوم وكل أدوات تفسيره الهامة يجب أن تعرض مجاناً لكل الباحثين الذين يرغبون في ذلك. ليس هذا فقط، ولكن ليشتغل أعضاء الاتحاد بهمة عالية في محاولة تحسين سلسلة نسختهم من الجينوم البشري. ليست النتائج نهائية، والأهداف بين الفريقين في تسابق وحركة. وفي مثل هذه الحالات لا يمكن الجزم من هو الفائز، وأي حكم بذلك سيكون مؤقتاً.

إن عدم الكفاءة الذي ذَكَرَته مجلة العلوم، والذي استغله جماعة الاتحاد، كان بسبب الإهمال الغريب الذي أظهره فنتر لطريقته الأساسية "قذيفة المدفع Shotgun". لقد جَهز على أن يجمع سلاسل الدنا للجينوم بطريقتين مختلفتين، إحداهما هي تجميع القطع التي حصل عليها من تقطيع كامل الجينوم بطريقة "قذيفة المدفع"، وأما طريقة التجميع الثانية فكانت "طريقة التهجين Hybrid Method" والتي اعتمدت ليس فقط على بيانات الاتحاد، ولكن أيضاً على معرفة مواضع

"الكروموسومات الصناعية للجراثيم BACs" على كروموسوماقم. وهذه استعارة اعتمدت بشكل مباشر على طريقة فريق الاتحاد. وعلى هذا الأساس، وحيث وجد فنتر بين يديه طريقتين مختلفتين، فقد تجاهل طريقة "قذيفة المدفع" لتجميع الجينوم، واعتمد على طريقة التهجين بشكل أساسي في التعرف على الجينات في الجينوم.

إن علماء الاتحاد بعد أن فهموا ما جاء في البحث المنشور لشركة سيليرا، ملأهم الغيظ والازدراء. فقد ادعى فنتر طوال الوقت بكثير من الخيلاء والتبجح، أنه سينتج النسخة الأفضل للجينوم البشري، ولكن تلك النسخة المزعومة اعتمدت بشكل كبير ليس فقط على بيانات الاتحاد للجينوم البشري، ولكن أيضاً على الطريقة التي استعملها الاتحاد. وكان ذلك من وجهة نظر الاتحاد يعادل أخذ بيانات الاتحاد وإضافة بعض بيانات سيليرا إليها، وفي النهاية يدعي أن نتائجه أفضل من غيره.

وحتى نسخة سيليرا التي أعدت بوساطة طريقة "قذيفة المدفع" لم تكن في الحقيقة مستقلة عن ما فعله الاتحاد، ولأن فنتر أخذ قراره بأن يحول عمل جميع آلاته من أجل سلسلة جينوم الفأر بأسرع ما يمكن، فقد كانت بياناته عن الجينوم البشري أقل بكثير عما هو مخطط لها، وكان في حاجة لأن يستلف بيانات الاتحاد. ولكن البيانات التي جعلها الاتحاد علنية عن طريق "بنك الجينات Gen Bank" كانت مجمعة جزئياً. لقد طلب جين ماير Gene Myers -وهو مصمم برامج سيليرا- من الاتحاد الاطلاع على بيانات جينوم الدودة المستديرة، C.Elegans ولكن قوبل طلبه بالرفض. وحينما تبين لمايرز أن مراكز الاتحاد لن تقدم له بيانات الجينوم البشري أيضاً، حينها قرر أن يُنـــزل Download بياناته المجمعة من الجينوم، ويدخلها إلى حاسوب يستخدم شدف طول كل منها 500 قاعدة. إن تقطيع شرائط الدنا إلى شدف سيتيح فرصاً للتخلص من كثير من الأجزاء التي لم تجمع assembled والذي توقع أن توجد بكثرة في الجينوم البشري الخاص بنسخة الاتحاد. إلا أنه احتاج أن تتوضع القطع الصنعية المكونة من 500 قاعدة في أي فجوة موجودة على الجينوم المقطع بطريقة "قذيفة المدفع"... وعلى هذا الأساس، فقد جمع بياناته مرتين، وكانت القطع الثانية راكبة على الأولى في نصف الطول تماماً.

وأصبح في يد الاتحاد الآن عصاً غليظة يمكن ضرب سيليرا بها. فقد ادعى الاتحاد بقيادة لاندر بأن بياناقم عن الجينوم المقطع يمكن أن تجمع في حاسوب شركة سيليرا وإدخال قطعة BAC إلى قطعة أخرى في داخل النسخة الكاملة لجينوم سيليرا التي حصلوا عليها بطريقة قذيفة المدفع، ولولا ذلك لفشلت خطتهم لعمل الجينوم.

لقد كتب لاندر في بريده الإلكتروني E-mail مشيراً إلى طريقة قذيفة المدفع في عمل الجينوم البشري: "إن هذه الطريقة ما هي إلا نوع من التخبط، إن سيليرا لم تستطع عمل الجينوم البشري بشكل مستقل. لقد استغلت مشروع الجينوم البشري للاتحاد بأقصى ما يمكن. وأنا لا أعارض أن يستغلوا بيانات الاتحاد من أجل قواعد بياناتهم، ولكن من السخف أن تنشر ورقة بحث تذكر فيها سلسلة الجينوم الذي اعتمدوا في غالبيته (أكثر من 60%) على بيانات غيرهم من الباحثين" **(13)**.

لقد وصل إلى نفس الخلاصة فيل جرين Phil Green وهو أحد اختصاصيي الحاسوب في علوم البيولوجيا، ومؤلف برنامجي فريد وفراب Phrap و Phred للجينوم، وهما برنامجان شائعي الاستعمال. يقول فيل "إنني أعتقد أن شركة سيليرا لم يكن باستطاعتها عمل الجينوم البشري باستعمال طريقة قذيفة المدفع لكامل الجينوم.. وأعتقد أنهم تيقنوا عند نقطة ما بذلك، ومن اجل ذلك اعتمدوا بشكل كبير على بيانات الاتحاد" **(14)**.

من ناحية أخرى فقد استمر ألسون Olson على تأكيده بما تنبأ به في يونيو سنة 1998 من حدوث مشاكل مأساوية بالنسبة لطريقة "قذيفة المدفع" وقد تنبأ هذا الباحث بوجود 100 ألف ثغرة خطيرة، وفي واقع الحال وجد فعلاً 120 ألف ثغرة في نسخة سيليرا للجينوم الذي رسم عن طريق "قذيفة المدفع" وقال ألسون أيضاً "إن شركة سيليرا أرادت الحصول على الجينوم بكلتا الطريقتين، وبدون شك يمكن الحصول على البيانات بشكل أسرع عن طريق قذيفة المدفع، ولكن يكون ثمن ذلك أنك تنتهي بفوضى لا يمكن معالجتها. لقد ادعى فنتر في سنة 1998 أن طريقته ليست طريقة سريعة وقذرة، وأنها ستؤدي إلى سلسلة الجينوم بدرجة تفوق كل المعايير المعروفة. إلا أن هذا الادعاء سخيف في الوقت الذي قيل فيه، وما زال سخيفاً حتى الآن" **(15)**.

أما العبارة التي أدلى بها كولينــــز، قائد مجموعة الاتحاد "إن التدقيق في تحليل جينوم سيليرا أدى إلى الخلاصة التي توصل إليها معظم المراقبين الذين استشرتهم، إن طريقة "قذيفة المدفع" غير عملية بالنسبة لجينوم بحجم الجينوم البشري، أو جينوم يحتوي على هذا الكم الكبير من التكرارات (50%)" **(16)**.

بالنسبة لفنتر، فقد استشاط غضباً نحو نقد مهاجميه، وحتى بالرغم من كل ما حدث له سابقاً، لم يتوقع هو وزملاؤه هذا الهجوم. أن يرسم نسختين مختلفتين للجينوم بطريقتين مختلفتين، وكلتا الطريقتين اعتمدتا بدرجات مختلفة على معطيات الاتحاد، ثم يختار النسخة الأكثر اعتماداً، لم تكن هي الاستراتيجية الأكثر ذكاءً لحث منافسيه على إطرائه، بل على العكس تماماً كانت دعوة إلى شجب ما يقوم به.

إن الذي شكل اختيار فنتر هو الحاجة التنافسية بين أهدافه التجارية وأهدافه الأكاديمية، حتى يتمكن من اجتذاب الزبائن والتعاقد معهم، على استعمال قواعد بياناته للجينوم البشري، كان في حاجة إلى أفضل ما يمكن من التسلسل للجينوم. ولقد فسر ذلك، وقال إن طريقة التهجين Hybrid version تعطي سلاسل من الدنا بأكثر من 2% من طريقة قذيفة المدفع ومن أجل ذلك قرار أن يستعمل هذه الطريقة.

في هذه الحالة، كان لا بد من نسخة مستقلة تماماً للجينوم، ومعتمدة على طريقة قذيفة المدفع، من أجل كتابة مقالة في الأدب الطبي تنافس بشكل صريح طريقة الاتحاد. وحينما سئل مايرز لماذا لم يحضر نسخة من الجينوم بالاعتماد على طريقة "قذيفة المدفع" قال: "لم تخطر في بالي، كل ما كنا سنحصل عليه هو إثبات نقطة معينة، ومن السخف أن نضيع الكثير من المال، لإثبات نقطة تتعلق بكبريائنا"

وقال مايرز أنه لم يستعمل أي معلومات من البيانات المقطعة، والتي يمكن أن تجمع نفسها فقط عند الثغرات gaps التي عرف مكانها عن طريق السقالات Scalfolds في طريقة "قذيفة المدفع"، وإذا كان الأمر كذلك، فقد لا يكون هناك أي مصداقية لاتهامات لاندر بأن الجينوم الذي يتم عن طريق "قذيفة المدفع" ما كان ليتم، وكان من المحتمل أن يفشل في غياب بيانات الاتحاد، وعلى الأصح يمكن القول أنه يتم بشكل أقل كمالاً.

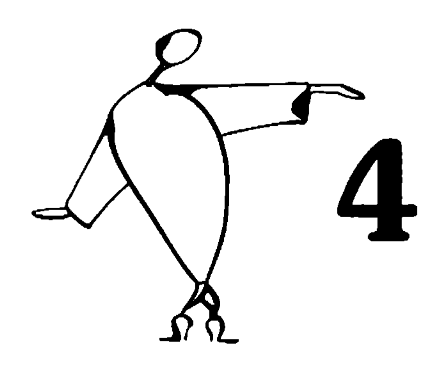
•لاحظ مايرز وفنتر أيضاً أنهما استطاعا رسم تركيب جينوم الفأر، وهو مشابه إلى حد كبير في حجمه وبنيته إلى الجينوم البشري، وقد تم ذلك بطريقة "قذيفة المدفع" وباستعمال بيانات سيليرا فقط، وكانت نتائج جينوم الفأر مشابهة جداً للجينوم البشري التي حصلوا عليها بوساطة طريق "قذيفة المدفع" وهذا كما قالوا، برهان جديد على أن طريقة قذيفة المدفع قد نجحت. وحتى يؤكدوا على ذلك، فقد بدؤوا تشغيل حواسب سيليرا (مما يستغرق 20,000 ساعة) لكي يركبوا الجينوم البشري باستعمال بيانات سيليرا فقط، وذلك حتى يثبتوا أنهم كانوا عقلاء في المقام الأول لو استعملوا تلك المعطيات.

تعتبر طريقة قذيفة المدفع طريقة ناجحة تماماً بالنسبة لجينوم ذبابة الفاكهة، ولكن بالنسبة للجينوم البشري الأضخم والأكثر تعقيداً، فلا يعرف تماماً إن كانت تعمل بشكل أفضل من طريقة BAC-to-BAC (طريقة صف كروموسومات البكتيريا الصنعية) على المدى القريب على الأقل. يعتمد ذلك في معظمه على المعايير التي يستعملونها، فمن أجل تركيب آخر قاعدة في الجينوم البشري، ربما تكون طريقة الاتحاد أفضل. إن سيليرا لا تحاول حتى تعيين موضع كل قاعدة، من

ناحية أخرى فإن ما قامت به سيليرا من رسم جينوم الفأر والجينوم البشري وإعطاء بياناتهم قد يجعلهم الرابحون.

لو قدر لأعضاء مؤسسة جائزة نوبل أن يقرروا إعطاء جائزة نوبل على عمل الجينوم البشري، فسيكون اختيارها عملاً صعباً. عادة ما ينأى أعضاء التحكيم السويديون بأنفسهم بعيداً عن تلك المواقف الحرجة التي يكون فيها الكثير من اللغط والجدل حول من له الأحقية، ولكن يمكن أن يصلوا إلى حل في هذه القضية بأن يقسموا الجائزة (والتي يمكن تقسيمها إلى ثلاثة على الأكثر) من فنتر، وسلستون ووترستون. على أساس أن فنتر سلسل جينوم جرثومة المستدمية Haemophilus وهو انتصار حقق ثورة في عالم الأحياء الدقيقة، في حين أن سلستون ووترستون وضعا أسس سلسلة الجينوم الحيواني والبشري حينما أتما سلسلة جينوم الدودة المستديرة C.Elegans ومن المحتمل أيضاً أن يكون هؤلاء الثلاثة قد ساهموا في معظم سلسلة الجينوم البشري. بالرغم من أن هذا العمل الدرامي قد شارك فيه العديد من الممثلين المهمين بدءاً من فرِد سانجر Fred Sanger.

ولو وضعنا مسألة الجوائز، ومسألة النـــزاع والجدل المتواصل جانباً، فيمكن القول إن كلا الطرفين قد حقق انتصارات عظيمة، وأن كل فريق قد وضع هدفاً وقام بتحقيقه، وأن هذه المنافسة بينهما كانت في الحقيقة في صالح البشرية، ومن هذا المنطق يمكن القول إنه لا يوجد خاسر بينهما.



4

آن الآوان لغلق صندوق باندورا *

إن صراع السباق في سلسلة ومعرفة دلالات الجينوم البشري، كان قد وصل إلى منتهاه بإعطاء هدية لا مثيل لها لكل من الباحثين والأطباء، فحينما يصبح الجينوم البشري في متناول أيديهم، سيحدوهم الأمل أن يتفهموا جميع الأمراض البشرية على المستوى الوراثي. وحينما يأتي الوقت المناسب، يطورون لهذه الأمراض العلاجات التي تبنى على هذا الفهم. وعلى الأقل من الناحية النظرية فإن الأمل في التغلب على جميع الأمراض تقريباً يمكن أن يداعب خيال الجميع، أو بمعنى آخر آن الأوان لأن نغلق صندوق باندورا.

على مدى العقد القادم، هناك شلال من الابتكارات المبنية على علوم الجينوم، سيعم بخيراته على العلوم الطبية، حيث سيقدم طيفاً كبيراً من أنواع الأدوية الجديدة، وسيوفر اختبارات معقدة مبنية على معارفنا عن الجينوم، وسيطور طرقاً حديثة للمعالجات. ستكون الكثير من الأدوية الجديدة عبارة عن بروتينات بشرية جديدة اكتشفت في الجينوم، أو تعديلات لتلك البروتينات. إن استعمال هذه البروتينات لتكييف وظائف الخلايا حسب الطلب، ربما فتح فرعاً جديداً للطب، يمكن أن يُعالج المريض بخلايا هُيئت بشكل خاص لتحل محل الأنسجة المعطوبة أو

---

* هذه قصة من الأساطير اليونانية تقول أن الآلهة غضبت على بروميثيوس حينما سرق النار وأعطاها للبشر، فقام الرب بعقاب البشر بأن أرسل لهم امرأة تدعى باندورا وأرسل معها علبة "Pandora's Box" وأمرها أن لا تفتحها. ولكن المرأة بحب الفضول فتحت العلبة وكانت مملوءة بالشرور والرزايا والمآسي، فعمت البشر جميعاً.

الفاسدة. هذه التقنية التي ستناقش بشكل أكثر تفصيلاً في الفصل اللاحق، يشار إليها بتعبير "المعالجة الخلوية أو طب تجديد الأنسجة Regenerative Medicine،Cell Therapy ".

ربما يكون التقدم الذي سيلاحظه المرضى أكثر من غيره، والذي سيكون الأكثر شيوعاً في الممارسة الطبية قبل غيره من الابتكارات المتعددة، هو الاستخدام المتزايد للاختبارات الاستقصائية في الطب، المعتمدة على علوم الجينوم، والتي ستطبق على كل فرد بذاته وتدعى هذه التقنية "الطب الخاص بكل فرد Individualized Medicine"، وستخرج علينا- وبشكل متزايد- كل يوم أدوية، معها في نفس العبوة، مجموعة اختبار صُممَت للتعرف على المريض الذي سيتجاوب على هذا الصنف من الدواء، وتتقصى عن الأشخاص المحتمل إصابتهم بالمرض، وحينما يتم فهم القاعدة الأساسية لأمراض أكثر، فسيكون من السهل اكتشاف اختبارات تبين مدى قابليتهم للإصابة بالمرض، بالرغم من أن العلاج قد يأخذ وقتاً أطول لتطويره، والكثير من هذه الاختبارات سيكون نافعاً حتى ولو لم يصاحبه علاج، إذا ما أشار إلى بعض الآليات الوقائية في نظام الحياة نفسها. فمثلاً معرفة قابلية الإصابة بالداء القلبي، قد يساعد الفرد أن يعير انتباهه للرياضة ونوعية الغذاء.

قد تتطلب مهنة الطب في المستقبل سبر كامل الجينوم، ومحاولة العثور على كل الجينات المغايرة للجينات الطبيعية Variant genes والتي تؤهب لحدوث الأمراض. ولقد بدأ مسبقاً استعمال الاختبارات الوراثية ولكن على نطاق صغير، ولعدد قليل من الأمراض... حينما يولد الوليد في الولايات المتحدة الأمريكية أو اليابان أو بلاد متطورة أخرى، فإنه سيقابل بأول استقصاء طبي في أول 24 ساعة من عمره، حيث تأتي الممرضة، بجانبه، وتدفع بواخزة صغيرة في جانب كاحله للحصول على عدة نقاط من الدم على ورقة ترشيح، ثم تجرى بعض الاختبارات على هذا الدم وبشكل أساسي فحص بيلة الفنيل كيتون Phenyl Ketonuria والتي تصيب واحداً في كل عشرة آلاف طفل مولود حي، وتؤدي الإصابة بهذه الحالة إلى الإعاقة العقلية إلا إذا شُخصت مبكراً وعولجت بغذاء خاص.

ولكن في غضون عدة سنوات، ربما أدى علم الجينوميات إلى احتمال وجود اختبار له مقدرات مختلفة تماماً، فالعمل قائم على قدم وساق لعمل وسيلة تقنية للبحث عن الجينات المغايرة. وفحص عدة آلاف منها بوساطة ما يطلق عليه "رقاقة الجينات gene chips" ويتصور الاختصاصيون في هذا المجال، انه في يوم من الأيام ستتمكن رقائق الجينات من تقصي وسبر كامل الجينوم لأي شخص **(1)**... مثل هذا التقصي والسبر، سيخلق معلومات شديدة التعقيد، ولها أهمية كبيرة، حيث يمكن التنبؤ عن طريقها بجميع الأمراض التي يمكن أن يعاني منها الفرد في

حياته، بل حتى يمكن أن تتنبأ بشكل ضمني بمدى الحياة والسبب الذي يؤدي إلى الوفاة. وحتى بالنسبة للجين الفرداني، فإن المعلومات التي يمكن الحصول عليها لها تبعات كبيرة وهامة على كل من المريض وأفراد عائلته. سيحتاج هذا السبر للجينوم أن يتم في مجال المشورة الوراثية وتحت ظروف شديدة السرية.

ومن كل المقاربات التي تتخذ للكشف عن الثروة الهائلة لمعلومات الجينوم البشري، من الصعب القول إنها ستكلل كلها بالنجاح، أو متى يمكن أن يحدث ذلك. ولكن الاحتمالات كبيرة، ولا يتردد كل البيولوجيون في التنبؤ بأن الجينوم البشري سيغير وجه العلوم الطبية.

يقول ستيفن تي وارن Stephen T. Warren، وهو اختصاصي في علوم الوراثيات في جامعة امروي في اتلنتا، ومحرر مجلة الوراثيات البشرية الأمريكية The American Journal of genetics : "إنني أشعر بكل ثقة أن الجينوم البشري سيُحدث ثورة في عالم الطب، لأننا سنستطيع ليس فهم الأمراض وحسب، ولكن أيضا ما هي العوامل التي يمكن أن تمنعها، سنعرف آلية المرض بشكل كاف يمكننا من صنع العلاج الفعال. سيمكننا أن نتنبأ من هو الشخص الذي يمكن أن يكون لديه خطورة أكبر للتعرض للمرض، ونعطي النصيحة للأفراد كيف يحافظوا على صحتهم" (2).

توجد مقاربتان عريضتان يتبعهما بيولوجيو الجينوم، إحداهما هي تقصي كامل الجينوم للبحث عن بروتينات يمكن استعمالها من الناحية الطبية، وأما الثانية فهي البحث عن جذور المرض كما تظهر من تغيرات في الجينوم. فالتغير في سلسلة الدنا في داخل الجينوم هي التي تجعل كل إنسان متفرداً بذاته، وهذه التغيرات هي أيضاً التي تحدد قابلية الفرد نحو الإصابة بالأمراض.

البحث في الجينوم عن أدوية بروتينية

تتكون معظم الأدوية الشائعة الاستعمال من جزيئات كيميائية صغيرة، يمكن تصنيعها في مصانع الأدوية. هذه المواد الكيميائية لها الشكل والمقدرة التي تؤهلها أن تتفاعل مع بعض بروتينات الجسم، ولكن هذه الأدوية التي تجعل البروتينات أهدافاً لها، والتي قد تم الحصول عليها بكل مشقة على مدى السنين من الصناعة الدوائية، لا تتعدى الخمسمائة دواء. ولكن يستطيع الجينوم البشري أن يصنع حوالي 30 ألف بروتين، وبالرغم من أن بعض هذه البروتينات سيكون هدفاً مناسباً للأدوية المكونة من جزيئات كيميائية صغيرة، إلا أنه سيفتح باباً واسعاً للاكتشافات في الصناعات الدوائية، وحيث أن الجينات تتجمع عادة على شكل عائلات من سلاسل الدنا

المتشابهة، فإن الكثير من شركات الأدوية تبحث في الجينوم عن الجينات التي تستهدفها الأدوية الحالية.

في حين يبدو أن الصناعة الدوائية التقليدية ستتمكن من الحصول على فرصة جديدة لاستعادة الصحة،تخرج إلى الوجود صناعة دوائية جديدة تتمركز حول البروتينات البشرية الطبيعية، أو الأدوية التي تعمل عليها. وبشكل نمطي تتكون هذه من مواد مثل الهرمونات والسيتوكينات- (السيتوكين هي مادة تنشط وظائف الخلية)- والتي يستعملها الجسم نفسه للتحكم في سلوكيته. كثير من هذه البروتينات طُورت لإنتاج أدوية ناجحة جداً، حتى قبل عهد الجينوميات، بدءا من الأنسولين، وانتهاءً بالبروتين المساعد على تصنيع الدم والمسمى الإريثروبيوتين Erythropoietin.. والآن وقد اكتشف الجينوم، فقد خُلقت الفرص لاكتشاف مواد أكثر بكثير.

ظهرت عدة شركات الآن كل هدفها أن تسبر الجينوم للكشف عن بعض الفوائد الطبية. من أوائل هذه الشركات، وربما البرنامج الأكثر طموحاً هي شركة "علوم الجينوم البشري Human genome sciences" في روكفيل، ميريلاند. وبحلول عام 2000 استطاعت الشركة أن تحصل على أربعة أدوية اعتماداً على الجينوم البشري، وما زال هناك عدد كبير تحت التجارب.

لقد أسس هذه الشركة أحد الرأسماليين المغامرين "والاس ستينبرغ Wallace Steinberg" في سنة 1992، في محاولة منه لإيجاد أسرع الطرق لاكتشاف الجينات بالطريقة التي وصفها فنتر، والتي تدعى (عروات السلاسل المعبرة Expressed Sequence Tags،EST)، وذلك بعد أَسْرِ النسخ التي تكونت تعبيراً عن هذه السلاسل. وكانت نقاط ضعف طريقة EST هي أنها بالرغم من مقدرة أسر النسخ المعبرة عن أهم الجينات الشائعة في داخل الخلية، إلا أنها قد تغفل عن كشف تلك الجينات التي لا تعمل إلا تحت ظروف خاصة. وهذه الجينات هي في واقع الأمر الأكثر أهمية، والأكثر إثارة. على سبيل المثال، تكون الجينات التي تفعّل في البيضة الملقحة نشيطة فقط في فترة معينة من مراحل التطور، بالرغم من وجود أدوار مختلفة لبعض هذه الجينات في مراحل لاحقة من الحياة. كثير من الهرمونات، والجزيئات الكيميائية التي تبعث بإشارات خاصة للخلايا تكون نشيطة في فترات قصيرة، وتكون انتساخات الجينات الخاصة بها موجودة فقط في تلك الفترات القصيرة، ولا يمكن أسرها إلا في تلك الفترات التي تصنعها الخلايا.

لقد سعت شركة "علوم الجينوم البشري" بجهد كبير إلى أسر انتساخات الرنا من أكبر عدد ممكن من أنماط الخلايا المختلفة. وشمل ذلك الخلايا الجنينية في فترات مختلفة من مراحل النمو، ومن خلايا الأنسجة المختلفة سواء في المرض أو الصحة. وقد استثمرت الشركة الكثير من

الجهد والمال في سلسلة جينات كاملة لتلك النسخ من EST وفي بعض الحالات في تكوين البروتينات التي تعبر عنها تلك الجينات. لقد قال هازلتين أن الشركة قد استطاعت اكتشاف ما يبرهن على وجود 120,000 جين بشري، وأنها استطاعت أن تحصل على كامل طول سلسلة عشرة آلاف منها. وبالرغم من أن هذا الادعاء لم ينشر في المجلات العلمية، حتى يستطيع غيره من العلماء إبداء رأيهم في صحته، إلا أن التيار المتنامي في أخذ براءات الاكتشاف التي تقدمها شركة "علوم الجينوم البشري" مع مرور الوقت قد يؤيد هذا الادعاء.

وكعدد كبير من شركات الصناعات الدوائية بدأت شركة "علوم الجينوم البشري" في البحث عن جينات جديدة، تكون بنية الدنا فيها مشابهة لتلك البروتينات التي لها أهمية دوائية. وحيث أن الجينات تتواجد عادة في عائلات، فمن المنطقي أن يكون وجود جين لأحد الإنترلوكينات Interlrukin دليلاً على وجود أقارب له. وفي الحقيقة لقد وجدت شركة "علوم الجينوم البشري" بناء على هذا المبدأ ثلاثة وعشرين جيناً لإنترلوكينات مختلفة، ولكن حتى الآن لم يتبين أن أحد هذه الإنترلوكينات المكتشفة له فائدة دوائية.

عندئذ، قررت الشركة أن تتخذ اتجاهاً مختلفاً، وأن تركز على مجموعة خاصة من الجينات، وهي المسؤولة عن شبكة الاتصالات التي تتحكم في إيصال الأوامر إلى مختلف الخلايا والأنسجة، وبالرغم من أن هذا القرار ما زال في بدايات قطف الثمار، إلا أنه لو قُدر له النجاح، فسيكون وقعه على العالم الطبي كبيراً جداً.

بالنسبة للكائنات الحية وحيدة الخلية مثل الجرثومة، تكون كل خلية سيدة نفسها. ولكن في الكائنات عديدة الخلايا، تبقى جميع الخلايا على تواصل مع بعضها، ولا بد أن تعمل تحت نظام صارم، إذا كان لهذا الكائن أن يقوم بوظيفته بشكل فعال، وتتكون منظومة الاتصالات من شيئين: إشارات Signals ومستقبلات Receptors.

تتكون المستقبلات من جزيئات بروتينية تتكون داخل الخلايا ثم تفرز في الغشاء الخارجي للخلية. نصف المستقبل يبرز إلى خارج الخلية، مثل الهوائي antenna، في انتظار إشارة بروتينية خاصة. حينما تستقبل الرسالة، يوصل النصف الداخلي من المستقبل هذه الرسالة إلى النواة، وهذه بدورها تفعل أو توقف- حسب نوع الإشارة- الجينات المعينة بالرسالة... ومن الجدير بالذكر أن نعلم أن معظم الإشارات ما هي إلا جزيئات بروتينية.

هذه المنظومة من الإشارات هامة جداً للمحافظة على سلامة صحة الجسم وتوازنه، لدرجة أن حوالي 80% من الأدوية المكونة من الجزيئات الصغيرة- (نعني كيماويات بسيطة مقـ

البروتينات الكبيرة مثل الأنسولين)- تعمل عن طريق استهدافها لأجزاء معينة في منظومة الاتصالات.

يقول هازلتين إن شركته قد تعرفت حتى الآن على 11,000 من الجينات، ومن المحتمل أن معظم تلك الجينات هي المسؤولة عن شبكة الاتصالات هذه، وقد استطاعت شركته تحديد تسلسل الدنا لمعظم هذه الجينات.

إن أسر كامل جينات منظومة الاتصالات في الجسم- إذا كانت دعاوى الشركة صادقة- كان ممكناً لأن جميع جينات المنظومة تحتوي على ملامح مشتركة.

إن معدل ما تحتويه الخلية العادية في الجسم، حوالي بليون جزيء من البروتينات. وحتى يمكن توجيه كل بروتين مُصَنع حديثاً لمكانه الصحيح من الخلية، بعد تصنيعه بوساطة الريباسات Ribosomes، قد عملت الطبيعة على أن تكون الوحدات الأولى من الحموض الأمينية في البروتين الحديث الصنع بمثابة تسلسل إشاري، أو شفرة رقمية تعرفها آلية الفرز داخل الخلية، وتحدد إلى أي مكان يجب أن يذهب إليه هذا البروتين. وأهم ما في الموضوع أن بروتينات المستقبلات وبروتينات الإشارات كلاً منها يحمل نفس الشفرة، لأن كلا النوعين تصدره الخلية، والفرق الوحيد أن المستقبل لا يخرج تماماً من الخلية ولكن يلتصق بغشائها، نصفه من الداخل والنصف الآخر يبرز خارج الخلية.

إن الشفرة المصدر ليست أحرفاً خمسة بسيطة، ولكنها تسلسل مكون من عشرين من الأحماض الأمينية والتي يمكنها بالتالي أن تأخذ عدداً كبيراً من الأشكال المختلفة. وبالرغم من ذلك، هناك إمكانية لكتابة برنامج حاسوبي يتعرف على الحموض الأمينية العشرين وكل احتمالات تسلسلات الدنا المقابلة لها. وعن طريق مسح Scanning عدد كبير من الطول الكامل لبعض الجينات، تمكنت شركة "علوم الجينوم البشري" أن تتصيد كل الجينات المرمزة للبروتينات التي تصدرها الخلايا.

وبالرغم من أن هذا الادعاء من قبل الشركة لم يقابل بنشر النتائج في المجلات العلمية. فإن الشركة الآن قد حصلت على ما يقارب 7500 براءة اكتشاف لهذه الجينات، ورتبتها في سجلاتها، وبعض الخبراء في هذا المجال يعتقدون أن ادعاء هازلتين جدير بالثقة.

يقول جنتر بلوبل Gunter blobel عالم جامعة روكفلر الذي نال جائزة نوبل سنة 1999 بسبب اكتشافه منظومة فرز بروتينات الخلية Cells protein sorting system "بكل تأكيد إن هازلتين يمتلك شيئاً بين يديه، لا شك في ذلك.. إن من الواضح أن ما لديه له فائدة اقتصادية وتجارية

كبيرة، لأنك إذا امتلكت معرفة كل البروتينات الموجودة على سطح الخلية (يقصد المستقبلات) والبروتينات المصدرة (الإشارات) فإنك في هذه الحالة تمتلك معظم مسالك الاتصالات ما بين خلية وأخرى، وكل المعلوماتية التي تخزنها الأنسجة "لقد لاحظ هذا العالم (بلوبل) أن عدد 11000 من البروتينات التي ادعت شركة "علوم الجينوم البشري" أنها قد عرفت تسلسلها، بدت له كرقم معقول، بالرغم من احتمال أن تكون الشركة قد غفلت عن بعض البروتينات الأخرى **(3)**.

إذا كانت شبكة الاتصالات لخلايا الجسم في متناول اليد، فإن شركة "علوم الجينوم البشري" تكون قد تمكنت من وضع دور كل بروتين في هذه المنظومة.ولقد اختبر الكثير من البروتينات التي صنعها كامل 11000 من الجينات في هذه المنظومة لمعرفة تأثيرها على حوالي مائة من أنواع خلايا الجسم البشري المختلفة. وبامتلاك قاعدة البيانات هذه database تنوي الشركة أن تجعل من اكتشاف الأدوية مسألة منطقية عامة.

على سبيل المثال.. أجرت أبحاثاً لإيجاد بروتين يساعد على التئام الجروح، على افتراض أن الجسم لا بد أن يكون لديه مجموعة من الإشارات الطبيعية التي تقدح عمليات الترميم حينما يحدث قطع في الجلد.. ويعلق هازلتين على ذلك "لقد وضعنا خلايا جلدية في وسط زرع، ووجدنا أربعة عشر بروتيناً تجعل خلايا الجلد تنمو"، ولكن الكثير من بروتينات الإشارة Signaling Proteins لها مجال قوي من التأثير. وحينما اختبرت البروتينات الأربعة عشرة على مجموعة كبيرة من 100 نمط مختلف من الخلايا البشرية، وجد علماء الشركة أن كثيراً منها أدى إلى تأثيرات غير مرغوب فيها. وفي الحقيقة بعض هذه البروتينات قد أمكن التعرف عليها من قبل شركات أخرى،ووضعتها في تجارب سريرية لتجد للأسف أنها سامة، وقال هازلتين إن واحداً فقط من هذه البروتينات قد تسبب في نمو خلايا الجلد، ولم يفعل أي شيء آخر **(4)**.

هذا البروتين الذي أعطي اسم {عامل نمو الخلايا الجلدية Keratinocyte growth factor –2} (KGF-2) يستعمل الآن في تجارب سريرية من أجل مقدرته على شفاء التقرحات الوريدية Venous ulers وهي حالة مرضية تصيب الجلد بسبب الركوده الدموية الوريدية ويعاني منها حوالي مليون إنسان في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا.. وحتى شهر سبتمبر سنة 2000 أثبتت التجارب على عدد قليل من المرضى أن استعمال هذا االبروتين آمن وقد تقرر تجربته عى أعداد أكبر قبل الترخيص باستعماله.

إن التأثير الشافي للبروتين KGF-2 لا يقتصر على الجلد فقط.. فقد وجد انه يساعد الخلايا المبطنة لكل السطوح الموجودة في الجسم، كالأغشية المبطنة للفم والأمعاء، والتجارب قائمة على قدم

وساق لاختبار استعمال هذا البروتين في التهابات الغشاء المخاطي Mucositis وهي التهابات شديدة للغشاء المخاطي، يعاني منها 600 ألف شخص، يستعملون المعالجات الكيميائية في العالم، وكذلك يختبر تأثير البروتين في التهاب القولون التقرحي Ulcerative Colitis الذي يصيب حوالي 300 ألفاً في الولايات المتحدة وحدها.

حينما تكون الخلايا الجلدية ملتصقة ببعضها البعض بشكل طبيعي، فإن نموها يثبط بشكل تلقائي.. ولكن إذا فقد الاتصال بين الخلايا وبعضها كما في الجروح والرضوض، يفعل حينذاك الجين المصنع لمستقبلات KGF-2 وتبدأ خلايا الجلد في غرز هذه المستقبلات في أغشيتها، وحينما يحدث ذلك وتتعرف الخلايا الجلدية على KGF-2 تبدأ في الانقسام والنمو حتى يتم تلاصقها مع بعضها، ويلتئم الجرح.

ولكن بما أن الجسم يمتلك هذه المادة KGF-2 التي تساعد على التئام وشفاء الجروح، فلماذا لا تصنع الكمية الكافية، أو حتى كمية زائدة حتى تتمكن من شفاء وبرء أي جرح مهما كان حجمه؟ ولماذا لا نـــزود الجسم ونعطيه كميات زائدة من هذا البروتين تساعد في التئام الجرح إذا لم تكن الكمية المصنعة في داخل الجسم غير كافية؟ والإجابة العملية على هذه الأسئلة هي أن استعمال هذا البروتين من الخارج- إذا نجحت التجارب السريرية عليه- سيساعد فعلاً على شفاء والتئام الجروح. ويشير هازلتين إلى أن السبب النظري وراء عدم صنع الجسم كميات وفيرة من عامل النمو هذا هو الخيار الذي وضع فيه الجسم بين شفاء الجروح أو أن نحمي الجسم من نمو الخلايا الزائد، الذي قد يؤدي إلى حدوث الأورام.

إذا ما أتيحت الفرصة أمام أي خلية أن تنمو وتنقسم بدون أي كبح، فإن ذلك يمثل خطورة فَقد السيطرة الذاتية على نفسها، وتحولها إلى ورم، غافلة بذلك مصلحة الجسم ككل.. من ناحية أخرى كلما ازدادت مقدرة الخلايا على الانقسام والنمو ساعد ذلك على برء الأنسجة البالية والتئام الجروح. ويبدو أن عملية النشوء والتطور Evolution قد وازنت بين العمليتين في صالح الكائن الحي، واعتماداً على مدى العمر الذي يعيشه كل كائن من هذه الكائنات. فالحيوانات التي يكون امتداد عمرها حوالي السنتين قبل أن تموت، إما من البرد أو الجوع أو الافتراس من حيوان آخر، فلماذا لا يكون التوازن في صالح عمليات الترميم والإصلاح؟ ولكن بالنسبة للبشر الذين يعيشون عمراً مديداً، لا بد أن يكون التأمين ضد حدوث السرطان له الأولوية، وهذا يعني استجابة أضعف في ناحية التئام الجروح. وربما يكون هذا هو السبب في بعض الظروف لإعطاء جرعات إضافية من KGF-2 لمساعدة ما يصنعه الجسم من هذه المادة.

بسبب القوة التي تملكها جزيئات الإشارة في الجسم، توجد آليات تَحكم شديدة في الحفاظ على تركيز هذه الجزيئات، وإن حدوث أي انحراف طويل الأمد خارج حدود هذا التركيز- زيادة أو نقصاناً- يحتمل أن يؤدي إلى أعراض بشكل أو بآخر، ويأمل هازلتين أن يعالج كلتا الحالتين- أي زيادة أو أي نقصان في جزيئات الإشارة- في الأمراض التي يكون لها علاقة بخلل في تركيز هذه الجزيئات.

تعتقد الشركة أنها حققت هذا الهدف عن طريق بروتين إشارة مهم يدعى (.BLYS) تختبره الشركة في أشكال مختلفة ضد ثلاثة أمراض مختلفة. هذا البروتين BLYS هو الذي يرسل الإشارة إلى الجهاز المناعي فيجعل الخلايا اللمفاوية بيتا تفرز الأضداد المناعية ليحارب الجسم بها الجراثيم والأجسام الغريبة، ومن أجل ذلك أعطيت اسم {محضضات الخلايا الملفاوية بيتا B-lymphocyte stimulator (BLYS)}

البروتين BLYS هو أحد أفراد عائلة من العوامل المحضضة، وتم اكتشافه بناءً على ذلك، وأعطي أسماء مختلفة عن طريق مجموعات بحث غير شركة "علوم الجينوم البشري" وهناك شركات مثل "أمجين Amgen" و "زيموجينيتيك ZymoGenetics" تطور طرق استخدامات طبية لهذا البروتين.

إن أول مرض يمكن أن يساعد فيه استخدام BLYS هو مرض الذأب الحمامي Lupus Erythematosus، وهو مرض مناعي ذاتي خطير، ويعني ذلك أن الجهاز المناعي يبدأ في مهاجمة أنسجة الجسم نفسه.. وكان هناك دائماً إشارات تبين أن الذأب الحمامي، وربما التهاب المفاصل الرثيانية rheumatoid arthritis وهو مرض مناعي ذاتي خطير آخر، ينتج بسبب الإفراز المفرط للأجسام المضادة عن طريق خلايا بيتا اللمفاوية بافتراض تحريض هذه الخلايا بكمية مفرطة من BLYS.

وصف باحثون من الجامعات بالتعاون مع زملائهم من شركة "علوم الجينوم البشري" في أكتوبر سنة 2000 أن BLYS- في حقيقة الأمر- يكون مرتفعاً بشكل عام في مرضى الذأب الحمامي، وإلى حد ما في مرضى التهاب المفاصل الرثياني، هذه المعطيات مهدت الطرق لعلاج محتمل، وذلك بحقن أضداد لـــBLYS حتى يقلل من تركيز هذا البروتين في الدورة الدموية.

لقد تعاقدت شركة "علوم الجينوم البشري" مع مجموعة كامبريدج لتقنيات الأضداد Cambridge Antibody Technology Group المتمركزة في كامبريدج بإنجلترا، على إنتاج أضداد لبروتين BLYS بوساطة طريقة مخبرية ذكية، والتي تحاكي طريقة الجسم نفسه في تكوين الأضداد ضد مستضد بعينه.. كانت الطريقة التي اتبعتها شركة كامبريدج هي غرز الجين المصنع

لـــBLYS في فيروس ثم خمج جرثومة معينة بهذا الفيروس. تظهر هذه الجرثومة عدداً كبيراً من الأضداد على سطحها، تماماً كما تفعل خلايا الجهاز المناعي في جسم الإنسان. من هذه المكتبة الجرثومية، يختار الضد البشري الذي له المقدرة على الاتحاد النوعي ببروتين BLYS. إن المحاولات السريرية على أضداد BLYS ستبدأ في عام 2001. يقول هازلتين إنه يتوقع أن نصف منتجات شركة كامبريدج في المستقبل، ستكون متعلقة بإنتاج أضداد لبروتينات الإشارة البشرية، التي ستكتشفها شركته.

إن BLYS نفسه له فائدة في مجموعة أخرى من الأمراض، لا يستطيع الجسم فيها أن ينتج كمية كافية من BLYS، وعلى هذا الأساس يحدث اضطراب في الجهاز المناعي. هذه المجموعة من الأمراض تعرف بشكل عام "بنقص المناعة المتغير المشترك Combined Variable Immune Deficiency"

مجموعة ثالثة من الأمراض والتي سيُبحث فيها عن دور BLYS هي مجموعة السرطانات التي تنتج من الخلايا اللمفاوية بيتا في مراحل مختلفة من التطور، وتعرف هذه السرطانات بشكل عام بلمفومات الخلايا البائية B-cell Iymphomas، والتي تحافظ على صفات كثيرة من صفات الخلايا بيتا، وتشمل- على الأقل في بعض الحالات- إظهار مستقبلات BLYS على سطحها. حينما يأتي بروتين الإشارة BLYS ويتحد مع مستقبله على سطح الخلايا البائية، يجذب هذا الاتحاد إلى داخل الخلية لإعادة استخدامه، وهذا السلوك سيمنح فرصة لتسميم الخلايا البائية بشكل انتقائي. تعد الآن شركة "علوم الجينوم البشري" جزيئات من BLYS تكون متحدة مع مادة كيميائية مشعة، فإذا ما جذب BLYS الموسوم بالمادة المشعة داخل خلايا اللمفوما، فمن المنتظر أن تقتل هذه الخلايا، وهذه الفرضية ستختبر في عام 2001.

ولكن من الطبيعي ان تهاجم جزيئات BLYS وتقتل الخلايا البائية السليمة في الجسم، ولكن لأن الخلايا البائية التي تهاجم هي الخلايا تامة النمو فقط mature B-cells لأنها هي فقط التي تظهر مستقبلات BLYS فالأمل معقود على أن الجهاز المناعي للمريض المعالج بتلك الطريقة سيستطيع أن يعيد إنتاج الخلايا البائية بعد العلاج من سليفات الخلايا البائية الأولية.

جميع الاقتراحات التي أدلت بها شركة "علوم الجينوم البشري" حول BLYS هي الآن أو في طريقها إلى التجارب السريرية، وهو حاجز فشلت عنده الكثير من هذه الأدوية. ولكن مجال المعالجات الجديدة المحتملة - وكلها لأمراض خطيرة، ومعظمها لا يمكن التغلب عليها أو علاجها- والتي بزغت من عامل الإشارة الجديد، يبين المجال الواسع من الاحتمالات التي ينتجها الجينوم البشري أمام خيال المكتشفين. وفي حقيقة الأمر قد تكون شركة "علوم الجينوم البشري"

قد اكتشفت نموذجاً جديداً من الأدوية، كما يدعي هازلتين بشيء من الحياء، ولكن كما يبدو من المنافسة الحادة في حقل BLYS، فإن شركات كثيرة أخرى بدأت تتبع نفس النهج.

يُعقب هازلتين على الأدوية المكونة من جزيئات كيميائية صغيرة- والتي تعتمد على إنتاجها كثير من شركات الأدوية- هي في أغلبها مركبات غريبة ولها سمية على الجسم بدرجات متفاوتة. ولكن الأدوية البروتينية مثل الأنسولين والأريثروبيوتين- (مركب يساعد على تكوين الكريات الحمراء)- هي في الواقع مركبات طبيعية وليس لها الخاصية السمية للجسم البشري، إذا أعطيت بالجرعات المناسبة. ولكن من ناحية أخرى فإن إنتاج البروتينات هي في العموم أكثر تكلفة في إنتاجها عن المركبات الكيميائية، كما لا بد من أخذها عن طريق الحقن.

وبالرغم من ذلك، فإن هازلتين يتنبأ بأن المستقبل مع الأدوية البروتينية، وأن 10% من الأدوية الحديثة التي ستنتج، ستعتمد على الجينوميات في السنوات العشر القادمة، وفي خلال ثلاثين سنة ستكون كل الأدوية تقريباً معتمدة على الجينوميات.

إن اكتشاف الدواء النظامي، هو تعبير ربما لا يحمل الكثير من الإثارة، مثل مجرد الفكرة بأنك تستطيع أن تطور علاجات لكل الأمراض المعروفة تقريباً، بأن تبحث عن الإشارة المناسبة أو المستقبل المناسب في داخل الجينوم البشري. لو نجحت هذه الفكرة، فستكون في الواقع هجراً كاملاً لتقنيات تجارب (النجاح أو الفشل hit-and-miss) التي ساد استعمالها حتى ذلك الحين. وفي حين كان البيولوجيون في الجامعات قد بدؤوا بالتعرف على الجينات في الجينوم البشري، كانت شركة "علوم الجينوم البشري" قد عرفت مسبقاً من تجارب أسر نسخ الرنا RNA transcript capture ما هي بالضبط مجموعة الجينات التي يتم التعبير عنها في كل خلية بشرية، وهذا ما قاله هازلتين.. إن دراسة الاختلاف البشري سيكون مهماً بكل تأكيد في التعرف على الجينات المغايرة gene variants والتي تكون متطورة في إحداث المرض. ولكن هذا الطريق طويل،... الاتجاه مباشرة نحو الذهب كان طريق هازلتين لأنه كان واثقاً من أن شركة "علوم الجينوم البشري" ستحصد الثمار الأولى من استغلال الجينوم البشري، في حين أن الشركات التي تتبع مسار سيليرا في محاولاتها لتحليل الجينوم نفسه، إنما تأخذ الطريق الطويل.

رقائق الجينات وتشريح الخلية

إن الخلية البشرية ما هي إلا آلة صغيرة معقدة، تقوم بعدد كبير من العمليات المعقدة في وقت واحد.. وقبل أن يصبح الجينوم في متناول يدنا، كان الأمل ضئيلاً في مقدرتنا على تحليل كامل

الخلية، واكتفى معظم البيولوجيين بفهم جين واحد أو مجموعة من الجينات التي تتحكم في عملية معينة.

ولكن تسلسل الجينات، والوسائل التي اكتشفت وسميت رقائق الجينات gene chips قد قدمت فجأة شعاع أمل على احتمالات فهم آليات الخلية المعقدة والمستحيلة الفهم مسبقاً.. لقد كتب دافيد ويزرأول، وهو خبير في وراثيات علم الدم: "توجد كل الدلائل الآن على أن هذه التقنيات المكتشفة، والمتزايدة بشكل سريع في عصر ما بعد الجينوم، سيكشف الغطاء عن وظيفة هذا الجينوم. وسيشرح لنا كيف تتفاعل هذه الخمسون إلى المائة ألف من الجينات مع بعضها ومع البيئة المحيطة بها.. لينتج في النهاية هذا الكائن الذي نمثله **(5)**.

إن أحد الاستعمالات الرئيسية لرقائق الجينات هي التعرف على أي الجينات ستُفعّل في كل خلية للتعبير عن نفسها.. وبالتالي فاستعمال هذه الوسائل غالباً ما يطلق عليه "رقائق التعبير Expression chips"... تعتبر رقيقة التعبير أداة قوية لأنها تستطيع أن تبين بشكل نوعي تغيرات طراز تعبير الجين حينما تقوم الخلية ببعض العمليات. وبالتالي يستطيع الباحث أن يحدد بشكل دقيق جداً، إذا عرّض الخلية لمفعول هرمون ما. أي مجموعة من الجينات قد فُعلت وأيها بقي مغلقاً بفعل هذا الهرمون، وذلك بمقارنة الخلية قبل وبعد التعرض للهرمون.

إن مشكال Kaleidoscope* نشاط الجين معقد جداً لدرجة أن رقائق التعبير يمكن أن تكون صعبة التفسير. وبالرغم من ذلك فهذه الرقائق واعدة لتقديم طريقة لا نظير لها في فهم تشريح الخلية العاملة. وبمقارنة الخلايا السوية مع الخلايا المرضية، يمكن أن تبين بكل دقة خلل وظيفة الجينات المسؤولة عن المرض، وهذه خطوة أساسية في التشخيص وفهم سبب المرض.

تعتمد رقائق الجينات على الانجذاب الكيميائي لأي تسلسل للدنا إلى التسلسل المتمم له تماماً، بمعنى آخر تماثل شريطين من الدنا وانجذابهما إلى بعضهما، تماماً كما يحدث في لولب الدنا مزدوج الطاق Double helix of DNA، حيث أن القواعد C،G،T،A في الشريط الأول ستتحد مع القواعد G،C،A،T في الشريط الثاني. ومن أجل تحضير رقيقة للجينات gene chip تحضر سلاسل من الدنا متممة Complementary لشرائط الجينات المراد الكشف عنها، وتلصق في صفوف على شريحة زجاجية، ويمرر محلول الجينات التي تستخلص من أحد الخلايا التي يراد اختبارها على الشريحة الزجاجية، فتتحد الجينات بشدة مع السلاسل الدنا المتممة لها على الشريحة.

* المشكال: هو أداة تحتوي على قطع متحركة من الزجاج الملون، ما إن تتغير أوضاعها حتى تعكس مجموعة لا نهاية لها من الأشكال الهندسية المختلفة الألوان.

يمكن مشاهدة الاتحاد بين سلاسل الجين والسلاسل الموجودة على الرقائق وذلك بوسم شرائط الدنا المراد اختبارها بمادة تألقية Fluorescent dye والذي يحدد وجودها بعد إضافة الصبغة التألقية، ستظهر الرقيقة مربعات مضيئة ومربعات معتمة.. تشير المربعات المضيئة إلى أن جيناً متمماً لتسلسل الدنا في هذا المربع قد اتحد به، وأما المربعات المعتمة فتعني عدم اتحاد جين في هذا المربع.

في إحدى رقائق الجينات التي صممها بات براون Pat Brown من جامعة ستانفورد. تؤخذ شرائط الدنا الممثلة للجينات ذات الأهمية للباحث عن جينوم الكائن الحي، وتضخم Amplified يستعمل بعد ذلك روبوت Robot لأخذ عينة من كل جين ويضعها في نقطة دقيقة جداً على مكان محدد جداً من شريحة زجاجية.

هذه النقاط من عينات الدنا محزومة بشكل مكثف، بحيث يمكن وضع 6200 من الجينات المعروفة لخلية الخميرة في صف ميكروي على شريحة واحدة **(6)**.

نوع آخر من الرقائق التي صُممَت بمبدأ مختلف تماماً، صنع عن طريق شركة أفيمتريكس Affymetrix في سانتا كلارا، بكاليفورنيا.. في هذه الطريقة، تبنى سلاسل الدنا، قاعدة وراء قاعدة، مرتبة في صفوف وموضوعة على دعامة. وباستعمال الكيمياء المتحسسة للضوء وأقنعة مثل تلك المستعملة في صناعة أنصاف الموصلات Semiconductors، يمكن جعل القواعد المضافة إلى الدعامات في كل دورة مختلفة، من مربع إلى الآخر، في الصفوف الدقيقة Microarray تكون النتيجة تكوين حوالي مائة ألف مربع على الرقيقة المنتهية، تحمل سلاسل دنا لتسلسلات مختلفة، كما حددها واضع برنامج الرقيقة.

إن الرقيقة التابعة لشركة أفيمتريكس عبارة عن شريحة مربعة من الزجاج طول ضلعها أطول من نصف بوصة بقليل، ومثبتة داخل حاوية (كاسيت) بلاستيكية بها شباك يُظهِر الرقيقة، والحاوية بحجم علبة الكبريت، يوجد ثقب من خلاله يمرر المحلول المراد تحليل الدنا فيه على الرقيقة، بعد ذلك يوضع الكاسيت على مفراس Scanner يستعمل شعاعاً ليزرياً، يضيء كل مربع على الصفوف الدقيقة الموجودة على الرقيقة، ويحدث نوعاً من التألق في كل مربع حدث فيه ارتباط بين شريط الدنا الموجود على الرقيقة، والدنا المتمم له في المحلول الذي يجرى عليه الاختبار، هذه الرقائق التي تُسَوقها شركة أفيمتريكس، مُجَهزة لاستعمال مرة واحدة فقط، ولأنها عالية الثمن جداً، يقوم بعض مساعدي الباحثين في بذل مجهود شاق لغسل هذه الرقائق لإزالة الدنا الموجود في المحلول المختبر، وإعادة استعمال الرقيقة مرة أخرى..

إن التشابه بين سلسلة الدنا المثبتة على الرقيقة والدنا المتمم له في المحلول المراد اختباره يكون من الدقة بحيث أن اختلاف قاعدة واحدة في الدنا المختبر يجعلها لا ترتبط مع الدنا المثبت على هذه الشريحة.. ولأن رقائق شركة أفيمتريكس تستطيع أن تميز كل قاعدة، فيمكن استخدامها لسلسلة الدنا عن طريق مقارنة قطعة من شريط الدنا مع واحدة برمجت سلاسلها على الرقيقة. إن كامل تسلسل فيروس نقص المناعة المكتسب المسبب لمرض الإيدز أمكن برمجة سلاسله على رقيقة منتجة من شركة أفيمتريكس، وكذلك جين BRCAI وهو جين كابت للورم، وغالباً يعطل مفعول هذا الجين عن طريق الطفرة مما يؤدي إلى حدوث سرطان الثدي. استعمال هذه الرقائق يمكن أن يُظهر تلك الطفرات التي لها أهمية في إحداث المرض.

إن رقائق الجينات gene chips ما زالت في مراحلها الأولى، والتقنيون يحاولون زيادة عدد المربعات في الصفوف الموجودة على الرقائق حتى يمكن وضع عدد أكبر من الجينات أو قواعد الدنا التي يمكن أن تحللها الرقيقة. ومن ناحيتهم يعمل مبرمجو الحاسوب بكل جهد لإخراج نظام حسابي Algorithms من أجل إيجاد الدلالات وتفسير نماذج السلاسل في هذه الكمية الهائلة من البيانات التي تظهرها الرقائق عن نشاط الجينات، وأما البيولوجيون فيتعلمون كيف يستنتجون نتائج يمكن الاعتماد عليها من هذه الرقائق، لأن تعبير الجين في داخل الخلية قد يتفاوت كثيراً لأسباب قد تكون طفيفة، على سبيل المثال هل وضعت الخلايا في الضوء أم في الظلام.

ولكن حينما تحل هذه المشاكل، عندها يبدو أن هذه الرقائق ستصبح أدوات أساسية في تفسير ووضع الدلالات للجينوم البشري، ويعتقد بعض الخبراء، أنها مسألة وقت فقط، وكذلك تحسين وتطوير التقنيات، حتى نرى رقائق تستطيع أن تحمل جميع الجينات الموجودة في الجينوم البشري **(7)**.

لقد أثبتت هذه الرقائق منذ وقت قريب مدى نفعها في تشخيص السرطان. لقد ظل السريريون في حيرة من أمرهم حول المرضى المصابين بنوع من سرطان الخلية البيضاء يسمى "ليمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشر Diffuse large B-cell lymphoma"... حيث يستجيب 40% من المرضى بشكل ممتاز للعلاج الكيميائي في حين لا يستجيب 60% منهم ويموتون... لقد بينت بعض رقائق الجينات، أن الليمفوما- والتي يظهر منها حوالي 25,000 حالة سنوياً- هي في واقع الحال نوعان من السرطان كما ظهر من تحليل الجينات بوساطة رقائق الجينات المعبرة Expression gene chips... يستجيب المرضى الذين لديهم نوع معين من الجينات للعلاج الكيميائي، في حين أن النوع الآخر لا يستجيب. سيتيح استعمال رقائق الجينات المعبرة Expression تقديم النصح للمرضى الذين يظهر عدم استجابتهم إلى عمل زرع نقي العظام حيث لا فائدة من العلاج الكيميائي **(8)**.

من المحتمل أن نجد أمراضاً كثيرة أخرى، هي في الحقيقة أكثر من نوع واحد، وأن نلحظ للأنواع المختلفة جذوراً جينية، رغم أن الأعراض والعلامات تكون واحدة... والتفرقة بين تلك الأنواع المركبة، قد يكون خطوة أساسية وهامة في إيجاد العلاج المناسب لكل منها.

تغيرات النوكليتيد الوحيد SNPs والأساس الوراثي للأمراض

إننا نعرف حتى الآن أن كل فرد من البشر لديه نفس المجموعة من الجينات، ورغم ذلك فكل فرد يختلف عن الآخر.. السبب في ذلك أن الجينات البشرية لها تسلسل دنا مختلف قليلاً.. هذه التغيرات في التسلسل يمكن أن يؤدي إلى بروتينات مختلفة بشكل بسيط، والمحصلة النهائية أنه لا يوجد اثنان من البشر متشابهين بشكل كامل- (إذا ما استثنينا التوائم المتشابهة)- هذه التغيرات هي أيضاً السبب في اختلاف قابلية الناس للإصابة بالمرض.

إن تسلسل الجينوم البشري الذي حصل عليه الاتحاد الآن، وكذلك شركة سيليرا، يوفر نقطة مرجعية لكي تُعرف هذه الاختلافات البشرية. كيف يختلف الجينوم البشري من شخص لآخر هو موضوع بحث نشيط، ويبدو أنه ذو أهمية كبيرة لعلاقته بموضوع الأسلاف البشرية، وتاريخ السكان.. بجانب أهميته في العلاقة بالأسباب الوراثية للصحة والمرض.

يكون تسلسل قواعد النوكليوتيدات في جينوم كل فرد منا متشابهاً إلى حد بعيد.. ولا غرابة في ذلك حيث أن سلف الجنس البشري يبدو كان قليل العدد جداً، ربما يبلغ العدد عشرة آلاف، ويبدو أن هذا العدد لم يكن في الماضي السحيق جداً بل ربما منذ 50 ألف سنة إذا عدنا إلى تاريخ التطور، لم يكن السلف من الضخامة العددية بحيث تحدث تلك التغيرات الوراثية الكبيرة بينهم، بجانب أنه لم يكن هناك الوقت الكافي لتراكم مثل هذه التغيرات، حتى مع التوسع الكبير في تعداد السكان.

إن التغيرات الوراثية أو الطفرة، يمكن أن تحدث في أي من الثلاثة بليون نوكليوتيدات الموجودة في الجينوم، ولكن معظم تلك التغيرات نادرة وذات أهمية ضئيلة. يهتم علماء الوراثة بشكل خاص في التغيرات الشائعة نسبياً، والتي تعرف بشكل اعتباطي على أنها تحدث في حوالي 1% من عامة السكان.

هذه المواضع المتغيرة على شريط الدنا تُعرف لدى علماء الوراثة تحت اسم "تعدد الأشكال Polymorphism"، وحينما يحدث التغير في نوكليوتيد واحد تسمى العملية {تعدد الأشكال للنوكليوتيد الأحادي Single Nucleotide Polymorphism} (SNPs) وينطقها الخبراء "سنيب

Snip" تعدد الأشكال للنوكليوتيد الأحادي (SNPs) تحدث إما بالإضافة أو حذف قاعدة واحدة، وكذلك تغيير قاعدة بقاعدة أخرى. بعض أسباب الطفرات مثل الإشعاع والتغيرات الكيميائية التلقائية ينتج عنها مجموعات كيميائية مختلفة من الأربع قواعد المتعارف عليها.. ولكن سرعان ما تتعرف على هذه التغيرات إحدى أنظمة ترميم الدنا من داخل الخلية. هذا النظام يستبدل القاعدة المخالفة بأخرى تكون متممة للقاعدة المقابلة لها على شريط الدنا المقابل، ولكن في أحيان قليلة لا يحدث ذلك، أو يحدث خطأ وتكون النتيجة تكوين SNP... إذا حدث هذا الخطأ في البويضة أو الحيوان المنوي، فسيمتد في كل الذرية الناتجة عن هذا الشخص.

التقديرات الحالية تقول أن هناك في المتوسط واحد لكل 1250 موضع في الجينوم البشري بشكل SNP... وهو مكان يحدث فيه اختلاف في نوكليوتيد واحد في بعض الناس، ونوكليوتيد آخر عند بعض الناس الآخرين. وكلما ازداد عدد SNPs المكتشفة ازداد وجودها في الفرد، فقد يصل العدد إلى SNP واحد لكل 750 نوكليوتيد أو ربما أقل.

تعتبر SNPs هي أشيع أنواع الاختلافات التي تشاهد في الجينوم البشري، وربما تكون هي العامل الذي يمكن أن يفسر حدوث الأمراض الشائعة، ولكن هناك أنواع هامة أخرى من الاختلافات الجينية.. في بعض الأحيان تختل منظومة الانتساخ، وتبدأ في تكرار نسخ بعض النوكليوتيدات مرات تلو مرات.. إذا ما حدثت تلك التكرارات في وسط جين معين، عندها قد يختل تسلسل الجين وينتج عنه بروتين شاذ- في الحقيقة هذا هو الأساس الوراثي لداء هنتنجتون- في حالات أخرى جزء كامل من سلاسل الدنا قد يحذف عن طريق المصادفة، وينتج عن ذلك فقدان عدد من الجينات.. إن السبب في حدوث متلازمة ويليامز Williams Syndrome هو فقد سلسلة تحتوي على 1-2 مليون قاعدة من كروموسوم 7، وبسبب فقد العديد من الجينات، يظهر على المريض العديد من الأعراض المختلفة، ومن العجيب أنها تشمل تكوين شخصية مميزة، حيث يكون الأطفال لديهم ألفة شديدة نحو الآخرين، ولديهم مقدرة هائلة على التواصل والحديث، ولا يعرف حتى الآن لماذا أدى فقد عدد من الجينات إلى تكوين تلك الشخصية.

تنتشر SNPs على طول الجينوم، ولكنها تتراكم- لأسباب غير مفهومة- في مناطق معينة دون غيرها، وحيث أن معظم الجينوم هو مجموعة من تكرارات الدنا، وظيفتها غير معروفة، فإن معظم SNPs ليس لها تأثير على الفرد الذي يمتلكها.. اللهم تلك SNPs التي تقع في داخل المناطق المرمزة للبروتين في الجين، أو تقع في مناطق الدنا التي تتحكم في نشاط الجين، عندها تحدث هذه الاختلافات.

بعض هذه التغيرات يمكن أن يكون لها تأثير إيجابي في تحسين بروتين الجين، ولكن هذا التحسن الطفيف من الصعب إدراكه، تكون معظم التغيرات سيئة، وفي بعض الأحيان بشكل مأساوي، على سبيل المثال، يسبب فقر الدم المنجلي حدوث SNP واحد، أو تغير قاعدة واحدة في السلسلة بيتا للهيموغلوبين، وهو البروتين الحامل للأكسجين **(10)**.

عوامل كثيرة تلعب دوراً في داء الزهيمر، ولكن أحد هذه العوامل يتعلق بوجود SNPs في جين "سليف البروتين الشحمي Apolipoprotin E – E"، وهو أحد البروتينات الموجودة في الدم والحامل للكوليسترول، يوجد هذا البروتين في ثلاثة أشكال E2 و E3 و E4 ولكن E4 هو الذي تصاحبه زيادة في خطورة الإصابة بداء الزهيمر. يتكون E4 عن طريق SNP، بتغيير قاعدة C واستبدالها بـــT والنتيجة أن الحامض الأميني الموجود في الموضع 112 من سلسلة البروتين تغير من السستين إلى الأرجينين.

كثير من المرضى بداء الزهيمر لا يملكون SNP لـــ E4 في داخل جين سليف البروتين الشحمي، ولكن في المقابل فالكثير من الناس الذين يملكون SNP E4 لا يعانون من مرض الزهيمر، بمعنى آخر فإن SNP ليس كافياً أو ضرورياً لإحداث المرض. لا يعرف البيولوجيون تماماً لماذا يزيد هذا SNP من خطورة حدوث الزهيمر، ولكنه يعتبر مفتاحاً هاماً يمكن أن يؤدي إلى فهم أفضل لآليات المرض.

- وحتى لو لم يسبب SNP المرض، كما هو الحال مع معظمها، فربما يتوضع في داخل أو قريباً من جين مغاير، وهذا بدوره يعزز حدوث المرض. إن معظم SNPs ذات الأهمية السريرية هي في الحقيقة SNP واسمة (SNP marker) أكثر من كونها SNP محدثة للمرض مباشرة. ومن خلال هذه الواسمات يأمل علماء الوراثة من التعرف على الجينات المغايرة Variant genes المسؤولة عن الأمراض الشائعة.

ليس من الواضح كم هو عدد SNPs التي يحتاج إليها لتَتَبُّع الجينات ذات الأهمية، كانت التقديرات الأولية في حدود 100,000 وقد ارتفع الرقم بعد ذلك إلى 300,000 هذا هو العدد الذي بدأ (اتحاد SNP) (SNP Consortium) في البحث عنه. إن (اتحاد SNP) هو المؤسسة التي مولتها ثلاث عشرة شركة دوائية في الولايات المتحدة مع ويلكوم ترست من لندن. يعمل (اتحاد SNP) بالمشاركة مع المعهد القومي للصحة NIH، ومثل (الاتحاد الوطني Public Consortium) الذي قام بسلسلة الجينوم البشري، يقدم كل بياناته مجاناً.

في نفس الوقت، يستمر السباق على جبهة جديدة ضمن الجينوم البشري. فمنافسو الاتحاد الوطني يقومون أيضاً بالبحث عن SNPs.. فمنذ سبتمبر 2000 كانت تقدم شركة جينوميات سيليرا Celera Genomics لزبائنها 2,8 مليون SNPs بشري منها 2,4 مليون وجدتها الشركة نفسها بجانب 0,4 مليون نقلتها من قواعد بيانات (الاتحاد الوطني) وفي يناير سنة 2001 قال فنتر أن شركته أصبح لديها 4 مليون SNPs.

يحتاج الكشف عن الجين المغاير المسبب للمرض إلى معرفة عدد كبير من SNPs، وذلك جزئياً بسبب الحجم الهائل للجينوم البشري، وأيضاً لأن الجينوم يتعدل ويتغير مع كل جيل. تتبادل الكروموسومات الأبوية والأمومية أجزاء متساوية من بعضها البعض بطريقة عشوائية، فلو افترضنا أن طفرة حدثت لدى فرد ما، وسببت تكوين بروتين مؤذ للجسم في جميع الأفراد الآتين من هذا الإنسان، قد تتبادل واسمات SNP التي تقبع قريبة من الجين الطافر مع جزء من الدنا لا يحتوي على SNP، وكلما كان SNP الواسم بعيداً عن الجين الطافر، ازداد بعداً عن الطفرة مع تتالي الأجيال، وبالتالي حتى توجد فرصة معقولة لوجود SNP واسم متصل مع الجين الطافر التابع للسلف، يحتاج عالم الوراثة إلى أن يكون هناك عدد كبير من SNPs الواسمة قدر الإمكان. إحدى الصعوبات الأخرى هي أن أحد الجينات يمكن أن يصيبه الخلل عن طريق إحدى أنواع الطفرات الكثيرة، وكل طفرة حدثت في سلف مختلف، مع اختلاف نموذج SNP الواسم المجاور.

بعض الأمراض التي تسببها جينات مغايرة يمكن كشفها بسهولة، ولكن الأمراض التي تحدثها تلك الجينات المغايرة نادرة، هذه الجينات تؤدي إلى أذية شديدة لدرجة أنها وحدها كافية لإحداث المرض. هذه الأمراض التي يسببها خلل في جين واحد تسمى الأمراض المندلية Mandelian diseases لأنها تورث في نماذج بسيطة مثل ما وصفه ماندل في نبات البازلاء.

لقد أمكن التعرف الآن على حوالي مائة جين ماندلي مغاير، ولكن هذه الأمراض الماندلية، بالرغم من كونها خطيرة بالنسبة للمصابين بها، فلا تمثل عبءً صحياً كبيراً على السكان ككل، وفي الحقيقة إنها من الخطورة لدرجة أنها تميل إلى الاختفاء السريع من السكان، وإذا ظهرت فإنما تظهر كطفرات جديدة. إن الطفرات التي تسبب الكثير من الأمراض المندلية نادرة جداً لدرجة أنها لا تحسب كـــ SNPs حيث أنها تظهر في أقل من 1% من السكان.

إن معظم الأمراض الشائعة- مثل معظم أسباب أمراض القلب، والسرطان، والداء السكري والاضطرابات النفسية- يعتقد أنها تحدث بسبب العديد من الجينات التي تعمل بتناغم مع بعضها.. في وقت حديث فقط، أمكن اكتشاف أول جين يؤثر على مرض يعتبر من تلك الأمراض التي

تعمل عليها مجموعة من الجينات، إنه الداء السكري من النمط II (السكري الكهلي) حدث ذلك أثناء مسح Screening الجينوم البشري، كما أمكن أيضاً كشف بعض الجينات الأخرى، بشكل خاص جين سليفة البروتين الشحمي E4 المغاير، والمتورط في إحداث داء الزهيمر. فقد تم اكتشافه أثناء البحث عن جينات اعتبرت مرشحة للعب دور في تكوين المرض. ولكن طريقة البحث عن جينات مرشحة لإحداث المرض لها حدود، لأن كثيراً من هذه الأمراض تحدث بمسارات بيوكيميائية معظمها مجهول، وبالتالي لم يتم التعرف على الجينات التي تتحكم فيها بعد.

إن البحث وراء تصيد الجين الخاص بالداء السكري نمط II قد يبين مدى تعقيد علم الوراثيات في الأمراض المختلفة، وفي نفس الوقت يوضح هذه القوة الهائلة التي خلقتها أدوات البحث للتصدي لهذا التعقيد. ينشأ النمط الأول من الداء السكري (السكري الشبابي) حينما يخطئ الجهاز المناعي ويهاجم خلايا غدة البنكرياس التي تفرز الأنسولين، وهو الهرمون الذي يساعد خلايا الجسم على أخذ واستقلاب سكر الدم. أما النمط الثاني من الداء السكري، وهو الأكثر شيوعاً، ويصيب حوالي 6% من سكان أمريكا، هو في الحقيقة خليط كبير من أمراض مختلفة، كلها تنتهي إلى نهاية واحدة، هي الفشل في استقلاب السكر بشكل صحيح.

كل واحد من هذه الأمراض المتراكبة، من المفترض أن يكون سببه جيناً مغايراً مختلفاً أو مجموعة من الجينات المغايرة، بعض هذه الجينات هي في واقع الحال من النمط المندلي، أي أن جيناً مغايراً واحداً له تأثير قوي بحيث أنه وحده كاف لإحداث خلل استقلاب السكر، أحد هذه الجينات هو المسؤول عن صنع أنـــزيم يسمى غلوكوكيناز Glucokinase وهذا الأنـــزيم يساعد الخلايا المصنعة للأنسولين في البنكرياس لمعرفة مستوى سكر الدم، وعلى أساس هذا المستوى يفرز الهرمون... استطاع علماء الوراثة أن يتعرفوا ويرسموا عدداً كبيراً من الطفرات في جين غلوكوكيناز، وأي من هذه الطفرات يمكن أن تؤدي إلى الداء السكري من النمط II. هناك أيضاً أربعة أنواع من البروتينات، إذا تعطلت وظيفة أي منها، يمكن أن تؤدي إلى المرض، ويعتقد أن كل هذه البروتينات تلعب دوراً في تطور غدة البنكرياس.

مثل معظم جينات الأمراض المندلية، الأسباب أحادية الجين للداء السكري نادرة، ومع بعضها لا تمثل أكثر من 5% من الحالات، أما بقية الأسباب، وهي الغالبية، فيعتقد أنها تحدث بسبب العديد من الجينات المغايرة التي تعمل مع بعضها بشكل متناغم. تم النجاح الأول في الكشف عن واحد من هذه الجينات المغايرة المتورطة في النمط الثاني من الداء السكري، المتسبب عن العديد من الجينات.. نشر البحث في أكتوبر سنة 2000 عن طريق البيولوجيين التابعين لجامعة شيكاغو ومركز العلوم الصحية في تكساس في هيوستون.

جمع السيد كريج هانس Craig L. Hanis في جامعة تكساس، عينات من أقارب الداء السكري لمدة تسع عشرة سنة من عائلات مكسيكية- أمريكية من ولاية ستار Starr Country بتكساس، وكان وقوع المرض مرتفعاً في العينات التي جَمعها... في سنة 1992 جمع مجهوداته مع جريم بل Graeme I. Bell من جامعة شيكاغو، وهو عالم وراثيات متخصص في الداء السكري، حينما قورنت الجينومات الخاصة بأزواج من الأشقاء الأمريكيين- المكسيكيين وكان واحد من الأشقاء مصاباً بالسكري والآخر غير مصاب، استطاع الباحثان أن يحددا منطقة من الدنا في نهاية الذراع الطويل للكروموسوم رقم 2، على انه يحمل جيناً مغايراً مسبباً للمرض.

إلا أن هذه المنطقة التي حدداها طويلة، تحتوي على حوالي 1,7 مليون قاعدة، وطورت إحدى زميلات بل Bell، تدعى نانسي كوكس Nancy J. Cox طريقة إحصائية تقيس عن طريقها، بأي قوة ترتبط تلك المنطقة بظهور الداء السكري عند المرضى، واستطاعت هذه الباحثة أن تضيق المنطقة إلى أن توصلت إلى جين لم يكن معروفاً من قبل، وسمي هذا الجين "كابلان- Caplain 10" لأن تسلسل الدنا فيه مشابه لعائلة معروفة من الجينات، تقوم بعمل بروتينات تسمى "كابلان Caplains"..

يظهر التعقيد في ميكانيكية الوراثة البشرية من حقيقة اختلاف ثلاثة نوكليوتيدات أحادية تترافق مع الداء السكري، وكل واحدة من تلك النوكليوتيدات موجود في أنترون Intron في "جين كابلان- Caplain 10 gene" الإنترونات هي أجزاء من الدنا تتناوب مع سلسلات أخرى تسمى إكسونات Exons.. في وقت انتساخ الجين، تفصل وتستبعد الإنترونات وتلتصق الإكسونات مع بعضها، وتنتسخ لعمل الرنا المرسال messenger RNA الذي يخرج إلى السيتوبلازم، حيث آليات عمل البروتين. على هذا الأساس يمكن القول أن الإنترونات لا تلعب دوراً في تكوين بروتين الكابلان-10، وبالرغم من ذلك يبدو أنها تشترك بطريقة ما غير معروفة في التحكم في نشاط الجين **(11)**.

يعتبر الكابلان-10 جيناً اكتشف حديثاً، وحتى الآن لا يعرف احد الدور الذي يلعبه في استقلاب الغلوكوز أو كيف أن التغاير الذي لوحظ فيه، في المرضى الأمريكيين المكسيكيين، أحدث خللاً في الجين، مما ساهم في إحداث الداء السكري. أوحت الاختبارات الإحصائية أن تغايرات الكابلان-10 مسؤولة عن 14% من خطورة الإصابة بالسكري لدى الأمريكيين المكسيكيين، وحوالي 4% عند الأوروبيين.. وليس مستغرباً أن يشاهد التغاير في الدنا المختلف، وعوامل خطورة مختلفة بين مجموعة عرقية وأخرى.

إن اكتشاف الدور الذي يلعبه كابلان-10 في الداء السكري، يؤكد بشائر النجاح وكذلك الصعوبات التي تواجه البحث عن الجينات المغايرة المسببة للمرض في الجينوم البشري. معظم الثمان سنوات التي قضتها مجموعة هانس بل في تتبع واصطياد الجين كانت قبل إنهاء سلسلة الجينوم البشري، أو عمل مجموعات SNPs وإلا من المحتمل جداً أن يكون اكتشافهم أسرع من ذلك بكثير.

يقول فرانسس كولنـــز من المعهد القومي للصحة **(12)** " لو قدر لهم أن يبدأو عملهم هذه الأيام (بعد الانتهاء من الجينوم البشري) لاختلف الأمر تماماً. سيكون لديهم تسلسل الجينوم البشري، وهناك حوالي مليون SNPs موجودة على شبكة الإنترنت يمكنهم استخدام ما يريدونه منها.. وعندها لم يكن عملهم الطويل الشاق يستغرق أكثر من عدة شهور.. ونحن نأمل أن هدف اصطياد جينات أخرى سيكون أسرع من ذلك بكثير".

إن اكتشاف اختلافات جينية في أساس الداء السكري هي مجرد الخطوة الأولى في تطوير علاج له. من المحتمل أن يكون جين الكابلان-10 هو الذي يتحكم في خطوة غير متوقعة في استقلاب الغلوكوز.. ولا بد للبيولوجيين الآن أن يعملوا بدءاً من الحدثيات التي أدت إلى تغاير الجين في الإنترون الثالث، وانتهاءً بالدور الذي يلعبه في الداء السكري، بأمل أن يوجد نوع من الارتباط الذي يمكن أن يؤثر عليه أحد الأدوية أو إحدى التداخلات الأخرى.

نافذة على أيسلندا

أحد الأبحاث المثيرة عن جينات الأمراض، كانت تجربة مبتكرة ورائعة وضع خطوطها كاري ستيفانسون Kari Stefansson وهو طبيب أمراض عصبية في أيسلندا. فكر ستيفانسون أن الصفات الخاصة للناس في أيسلندا وكذلك تاريخهم يجعل من هذه الفئة السكانية عينة مناسبة بشكل خاص لتتبع الجذور الوراثية للأمراض المعقدة.

ينحدر سكان أيسلندا من عدد قليل من المؤسسين الأوائل، من المحتمل أن يبلغ عددهم بين 8000 إلى 20,000 فرد هم من اكتشفوا، ومن ثم استوطنوا الجزر بين سنة 870 و 930 قبل الميلاد... ربما كان حوالي 75% من الرجال من القراصنة الإسكندنافيين (Vikings) والقراصنة الذين قطنوا الجزر البريطانية **(13)**. أما معظم النساء فكن غيليات (Gaelic) (أي من سكان أيرلندا والمرتفعات الأسكتلندية) أحضرن كزوجات وكعبيد من بريطانيا، ويبدو أن النساء كن خليطاً أتى بعضهن من أماكن مختلفة من أوروبا، وبالتالي فالسكان المؤسسون لم يكونوا بشكل

خاص متجانسين، بالرغم من الاعتقاد الأولي لستيفانسون بأن أيسلندا لها "تجانس وراثي فريد Unique Genetic Homogeneity" ومع ذلك، فإن التنوع الوراثي ربما تناقص بشكل ملحوظ عن طريق ثلاث كوارث وقعت على رؤوس السكان، أولها وباء الطاعون الرئوي Pneumonic Plague ما بين سنة 1402-1404 والذي قضى على 45% من سكان أيسلندا، ثانيها انتشار وباء الجدري سنة 1708 الذي أدى إلى تناقص السكان بحوالي 35%، وأخيراً حدث تناقص آخر بمقدار 20% ما بين عامي 1784-1785 بسبب المجاعات التي تبعت ثورة أحد البراكين.

ولأن القليل، أو ربما عدم حضور مستوطنين جدد بعد المؤسسين في القرن العاشر الميلادي، نجد أن معظم سكان أيسلندا يستطيعون تتبع سلالاتهم إلى الخلف ليصلوا إلى واحد من السلف المؤسسين. تمتلك الدولة سجلات رائعة ودقيقة حول الرعاية الصحية، وحول كل مرض رئيسي منذ سنة 1915... كما توجد عينات من تشريح الجثث - بشكل مركزي - يرجع تاريخ النَسَب فيها إلى نصف قرن.. كل هذه العوامل تجعل الأيسلنديين أشخاصاً ممتازين يمكن محاولة تتبع شجرة النَسبْ pedigree الخاصة بالأمراض المركبة عندهم.

السبب في ذلك هو أن الأمراض المتسببة عن تغاير في الجينات، يكون التعرف عليها أسهل بكثير إذا كان كل واحد من السكان قد ورث هذا الجين المغاير من أحد أسلافه. هناك أيضاً فرصة جيدة أنهم قد ورثوا أيضاً قطعاً من الدنا في كلا الجانبين لهذا الجين المغاير بكل ما تحمله هذه القطع من واسمات، وهي الكلمة التي يطلقها علماء الوراثة على أي جزء معروف من الدنا مثل SNPs بجوار جين وجد على سبيل المثال، مجموعة من الناس ليس بينها أي قرابة، وكانت تعاني من الشيزوفرينيا Schizophrenia، ووجد أن لديها طرازاً معيناً من SNPs، فقد تقع هذه SNPs بجوار جين مغاير، هو الذي يشارك في إحداث المرض. في حين يكون هذا الجين المغاير المعين، في المجتمعات الكبيرة محاطاً بمجموعة كبيرة من SNPs المختلفة بحيث يصعب جداً تحديد موضع الجين.

في سنة 1996 أنشأ ستافنسون شركة أطلق عليها "وراثيات دي كود de CODE Genetics" وهي شركة تعتمد على تحليل الجينوم في المجتمع، وكانت الفكرة أن توضع قاعدة بيانات ضمن مخطط للصحة العامة للسكان تابعة لحكومة أيسلندا، وفي نفس الوقت، يبحث عن الجينات التي لها علاقة بالأمراض. في المقابل منحت الحكومة هذه الشركة حق استثمار هذه القاعدة للبيانات في الأسواق خارج أيسلندا لمدة 12 عاماً **(15)**...أثارت هذه الفكرة اهتمام شركة هوفمان لاروش السويسرية Hoffmann La Roche في سنة 1998، ودفعت أكثر من 200 مليون دولار أمريكي، في مقابل حقها في الاستحواذ على أي جين يمكن أن تكتشفه شركة دي كود،

ويكون هذا الجين له علاقة بانفصام الشخصية أو أمراض القلب، أو داء الزهيمر أو النفاخ الرئوي Emphysema.

أثار هذا الموضوع كثيراً من النقد في أيسلندا وخارجها، والسبب- بشكل أساسي- أنه سيكون من المستحيل حماية السرية الشخصية لسكان أيسلندا، الذين سيتم التنقيب في سجلاتهم الصحية. وفي ديسمبر سنة 1998، وبعد مناقشات حامية الوطيس، وافق الألثنجي Althingi- وهو برلمان أيسلندا- على قانون معدل لعمل قاعدة بيانات الرعاية الصحية، ورغماً عن خلاف وجهات النظر، بدا وكأن الأيسلنديين اقتنعوا أن فوائد هذا المشروع، من ناحية فرص العمل الجديدة، ودفع الحياة إلى البحث العلمي، ربما فاقت كل مساوئ ومخاطر الاستمرار فيه. وبحلول شهر يونيو 1999 كان حوالي 9000 من سكان أيسلندا البالغ عددهم 270,000 مارسوا حقهم في أن لا يشاركوا في قاعدة البيانات **(16)**.

لاحقاً لذلك ذكرت شركة دي كود أنها حققت نجاحاً باهراً في تعيين موضع جين مغاير مسبب للمرض، وأعطت حق الاكتشاف لشركة روش.. ورغم أن هذا الادعاء صعب التحقق منه لأن المقالات التي وصفت تلك الادعاءات لم تظهر بعد في مجلات الأدب الطبي، ولكن حسب العنوان الإلكتروني للشركة Website **(17)**، فإنه بنهاية عام 2000 ستكون الشركة قد تعرفت على الجينات المغايرة لتسعة أمراض.. تشتمل الزهيمر، داء التصلب المتعدد Multiple sclerosis، وانفصام الشخصية، تخلخل العظام Osteoporosis، والفصال العظمي Osteoarthritis. لقد كانت شركة روش سعيدة جداً بالتقدم الذي أحرزته شركة دي كود، لدرجة أنها أبرمت معها اتفاقاً جديداً في مارس سنة 2001 لمدة خمس سنوات، في شراكة لعمل يركز على الداء السكري، والسرطان، وأمراض المناعة الذاتية **(18)**.

لقد تم التعرف على الجين المغاير المتعلق بمرض انفصام الشخصية، بمقارنة أربعمائة مريض أيسلندي مع نفس الرقم من أقربائهم الأصحاء.. وتقول شركة روش أنها تأمل في أن تستعمل المعلومات لتطوير سبل جديدة للتشخيص، وكذلك علاج المرض، والذي يعاني منه حوالي 0,5% من الناس حول العالم.

لوحظ هذا النجاح الذي حققته شركة دي كود في دولة أستونيا.. وتأمل مؤسسة الجينوم الأستونية أن تجمع بيانات عن الدنا، وكذلك سجلات تحوي الصورة العامة للصحة للسكان في الدولة (حوالي 1,4 مليون مواطن)... وقد استطاعت تجميع 100 مليون دولار أمريكي حصيلة الاشتراكات التي تمكن المشترك فيها أن يطلع على قاعدة البيانات الخاصة بها.

يحتمل أن كل مجموعة عرقية لها الشكل الخاص المختلف من طراز نــزعات المرض، فربما كان ذلك حافزاً لعمل النمط النووي Genotyping في كل دولة على حدة، وخاصة إذا نجحت تجربة أيسلندا، وإذا وجدت الطرق المُرضِيَة لضمان سرية البيانات، وعمل نوع من الإقرار بذلك.

الآمال المعقودة على الجينوميات الدوائية

بينما يبحث البيولوجيون عن SNPs التي تقف وراء الأمراض، تأمل شركات الأدوية أن تستخدم SNPs في المرضى لمعرفة ما يوافقهم من أدوية.

يقال عن الطب أحياناً بأنه فن بقدر ما هو علم، وأحد الأسباب التي توسمه بصفة الفن هو الطريقة التي لا يمكن التنبؤ بها حول استجابة المريض للدواء.. فبعض المرضى يتحسنون على الدواء، وبعضهم لا يساعده الدواء على اجتياز محنته، بل وأحياناً يعاني الكثير منهم من التأثيرات الجانبية للمرض، والتي قد يكون بعضها خطيراً جداً.. وحسب إحصاء تم في سنة 1998 فإن 106,000 مريض يلقون حتفهم كل عام، و2,2 مليون يتضررون بسبب التفاعلات غير الملائمة من الأدوية الموصوفة **(19)**

لقد عرف علماء الجينوميات الدوائية منذ مدة، بعض أسباب اختلاف استجابة المرضى نحو الأدوية، ولكن لم يستطيعوا عمل أي شيء في هذا المجال. يوجد في خلايا الكبد مجموعة من الإنـــزيمات تنتجها عائلة هامة من الجينات تسمى "السيتوكرومات Cytochrome 450s" كل واحد من هذه العائلة متخصص في استقلاب، أو يحلل مجموعة خاصة من المواد الكيميائية، وهذه العائلة من الإنـــزيمات تحطم وتخلص الدم من معظم الأدوية المستعملة طبياً في الوقت الحاضر. واحد من هذه العائلة والذي أطلق عليه "Cytochrome p450 CYP2D6" مسؤول وحده عن استقلاب 20% من جميع الأدوية التي توصف عادةً، وتشمل العديد مما يعطى من أدوية في الأمراض التنفسية والقلبية الوعائية.

وبالرغم من أهمية هذه الجينات، فالكثير من الناس لديهم أنواع طافرة منها، مما يعني وجود SNPs في هذه الجينات، مما يجعل بعضها تنتج إنـــزيمات أقل فعالية. حينما يكون (CYP2D6) غير نشيط، عندها يحطم المريض- الحامل لهذا الجين- الدواء الذي يتناوله ببطء، وبالتالي يكون عرضة لمستويات سامة من الدواء.. بعض الناس لديهم تغير جيني معاكس لذلك، بمعنى أنهم يحملون نسخ زائدة من هذا الجين.. وتكون النتيجة أن الدواء يُحَطم، ويتخلص منه الدم أسرع من اللازم، ولا تصل الجرعة إلى المستوى الذي يؤدي إلى الأثر الدوائي.

أحد التفسيرات التي قُدمَت لشرح أسباب حدوث الطفرات الشائعة في مجموعة جينات السيتوكروم P450، هو أن الغرض الأساسي من خلق هذه الجينات هو التخلص من العديد من المواد السامة التي كانت تستهلك في الأزمنة السحقية، وحيث أن ما يستخدمه الإنسان في الوقت الحالي هو نباتات أقل سمية.. حدثت طفرات كابتة لنشاط هذه الجينات التي كانت في وقت ما لها أهمية قصوى، وبقيت دون التخلص منها، وستبدأ هذه الجينات تدريجياً في الاختفاء مثل الجينات التي لم يعد لها نفع ما، حسب نظرية النشوء والتطور.

تتعامل الأدوية أيضاً مع أنماط من بروتينات أخرى كثيرة، والتي قد تختلف من شخص إلى آخر، ولكن ما عرف من معلومات عن السيتوكروم P450 هي الأكثر، لأنها هي التي درست على مدى وقت طويل.

لقد أصبحت الآمال المعقودة على الجينوميات الدوائية واضحة الآن: فمن ناحية المبدأ يمكن لهذه التقنية أن توصل الفائدة من الدواء إلى أقصاها، وتتحاشى الآثار الجانبية له، وذلك عن طريق تقصي السكان، وملاءمة الدواء مع المريض بأحسن ما تسمح به الظروف.

يقول ألان روزيس Allen D. Roses مدير علم الوراثيات في مركز جلاكسو ويلكوم للأبحاث في كارولينا الشمالية "إن المعنى الطبي والفائدة الاقتصادية للطب التنبؤي Predictive medicine تجاه الاستجابة الدوائية، والذي يعني توفير المعلومات عن احتمالات فعالية ودرجة أمان الدواء لكل فرد مريض على حدة، سيغير الممارسة واقتصاديات الطب" **(20)**.

عن طريق تعيين النمط الجيني للمريض- أي سبر الجينوم لإيجاد SNPs مهمة وبعض التغيرات الأخرى- ربما تتمكن شركات الأدوية من تحاشي الآثار الجانبية، التي تستبعد أدوية كثيرة تكون واعدة في التجارب السريرية. بالطبع ستكون الأدوية المصاحبة بواحد من اختبارات تعيين النمط الجيني أكثر تكلفة، ولكن إذا كانت نتيجة استعمال الدواء أفضل، والآثار الجانبية أقل.. فربما يكون لفرق التكلفة ما يبررها.

إذا حدث وانتشرت اختبارات تعيين النمط الجيني، فربما تجد شركات الأدوية نفسها في دنيا مختلفة وغريبة، حيث تصمم وتسوق أنواعاً من الأدوية تتناسب مع مجموعات مختلفة من السكان، بدل دواء واحد يناسب الجميع كما هو الحال في الوقت الحالي.. ومما يثير العجب، فإن معظم الطفرات في عائلة جينات السيتوكروم P450 تختلف بشدة من مجموعة عرقية إلى مجموعة أخرى، وربما يعكس ذلك، العملية العشوائية للتغيير المرحلي التي تحدث في جين كان في

مرحلة ما مهم. وجد أن الجين CYP2D6 غير فعال لدى 1% من اليابانيين، و3-10% لدى القوقازيين، و15% لدى النيجيريين **(21)**.

وقد علق على ذلك ثلاثة من علماء الأدوية في مقالة حديثة: "يوجد في بريطانيا وحدها عدة ملايين من الناس لديهم خطورة من الاستقلاب المضر، أو من الآثار الجانبية، باستعمالهم الأدوية التي يعمل عليها CYP2D6" **(22)**... من ناحية أخرى، وجد أن 1% من القوقازيين لديهم نسخ مكررة من الجين، في حين أن 29% من الحبشيين يمتلكون نسخاً إضافية منه.

وكتب اثنان آخران من علماء الأدوية مؤخراً في مجلة العلوم Science: "إن تعدد أشكال الجينوميات الدوائية Pharmacogenetic polymorphism المدروسة في أيامنا هذه، بينت اختلافاً في ترددها بين الأجناس والعروق المختلفة، وهذا يحتم أخذ العرق في الاعتبار في كل الدراسات الهادفة إلى إيجاد علاقة بين النمط الجيني وخطورة الانسمام من استعمال الدواء في الأمراض"... وقد تنبأ العالمان أنه على مدى كامل العقد القادم سيكون التقدم في علم الجينوميات الدوائية ممكناً بعد عمل سلسلة الجينوم البشري، وسيتيح إنتاج مركبات دوائية تستهدف أساس المرض عند مجموعات خاصة، معروفة من الناحية الجينية **(23)**.

هناك من الملامح ما يبين مدى القوة التي يمكن أن تبرهن عليها الجينوميات الدوائية، وفي نفس الوقت تبين مدى التعقيد الوراثي للإنسان، تظهر من دراسة حديثة أجريت على مرضى الربو، وكيف يستجيب هؤلاء المرضى على الألبيوتيرول Albuterol.. حيث يعمل بشكل جيد في بعض المرضى، وهو متوسط المفعول لدى البعض، ولا تأثير له على الإطلاق عند البعض الآخر. وتقع المسؤولية في هذه الفروقات على المستَقبِل البروتيني، والذي يعرف باسم "المستقبل الأدرينالين بيتاً beta 2 adrenergic receptor، وبالتالي في اختلاف الجينات المصنعة لهذا المستقبل.

لقد استطاع ستيفن ليغيت Stephen B. Liggett من جامعة سينسيناتي Cincinnati أن يسلسل هذا الجين من مجموعة سكانية سوية، وأخرى تعاني من الربو القصبي، من أربع مجموعات عرقية مختلفة، ووجد ثلاثة عشر موضعاً، تختلف فيها قاعدة عند البعض مكان قاعدة أخرى عند البعض الآخر. هذه المواضع المغايرة من الدنا، أو ما نسميه SNPs، يمكن من ناحية المبدأ أن تتواجد في توالفات Combinations عديدة جداً، ولكن ليغيت وجد اثني عشر فقط من هذه التوالفات المختلفة في المجموعات التي درسها. يطلق علماء الوراثة على المجموعة المعينة من التوالفات اسم "النمط الفرداني haplotype" يكون النمط الفرداني للأمريكان من أصل أفريقي

غالباً حسب ترقيم ليغيت (1،2،4،6،9،12) أما الآسيويون فنمطهم الفرداني (1،2،4،6،11) أما اللاتينيون من أصل إسباني والقوقازيون فنمطهم الفرداني هو (2،4،6)..

حيث أن أي فرد يتلقى مجموعة كاملة من الكروموسومات من كل والد (الأب والأم) وبالتالي هناك نسختان من كل جين، وبشكل عام، كلاهما فعال في داخل الخلية. ويمكن أن يكون الجينان من نفس النمط الفرداني، أو يكونا مختلفين. لقد وجد ليغيت ومجموعته أن معظم المرضى الربويون (88%)، لديهم زوج خاص من النمط الفرداني في جيني المستَقبِل (receptor genes) وكانت كالتالي (4/6,4/4,2/6,2/2,2/4) ومن هذه الأنواع من الأزواج، اتضح طراز معين للاستجابة للألبيوتيرول.. فمن لديه النمط الفرداني 2/2 كانت استجابته جيدة، أما من لديهم النمط 2/4 و 2/6 فكانت استجابتهم متوسطة، وظهرت أسوأ استجابة عند المرضى ذوي النمط الفرداني 4/4 **(24)**.

يبدو أن دراسة ليغيت كانت من أوائل الدراسات التي أظهرت مباشرة كيف أن الجينوم البشري، وسلسة الدنا يمكن أن تساعد في التنبؤ باستجابة المرضى لتعاطي الأدوية. الغريب في الأمر، لا يوجد واحد بذاته من SNPs في جين المستقبلة له القدرة على التنبؤ، ولكن فقط حينما يكون SNPs في توليفات معينة - نمط فرداني - في المجتمعات السكانية حتى يمكن رسم ارتباط بينها وبين الاستجابة للدواء.

حينما قيست استجابة الناس ذوي النمط الفرداني المختلف نحو أدوية أخرى تستعمل في مرض الربو، يتمنى ليغيت وفريقه أن يطور طريقة دقيقة لتقرير استعمال أفضل دواء لكل مريض على حدة، هذه هي الخطوة الأولى نحو "الطب ذو التوجه الشخصي Personalized Medicine" يبدو أن عهد الدواء الذي ينطبق على الجميع قد ولى.. هذا ما قاله ليغيت **(25)**.

الجينوم والسرطان

السرطان عبارة عن مجموعة كبيرة من الأمراض، يعرف منها على الأقل مائة نمط.. ولكن كلها تنتج من خلية حدث فيها تراكم لتغيرات جينية، جعلت هذه الخلايا تتملص من النظام الصارم الذي تتبعه في النمو والتكاثر.

لقد أحرز البيولوجيون تقدماً ملحوظاً على مدى العقدين الماضيين في فهم طبيعة التغيرات الجينية، وبناء على هذا الفهم والتبصر، بدأت تظهر ببطء علاجات جديدة.. ويبدو أن إتمام سلسلة الجينوم البشري سيعطي دفعة ضخمة لهذه الجهود.

ربما كان من أوائل استخدامات الجينوم في مجال السرطان هو استعمال رقائق الجينات gene chips لرصد نشاط الجينات في الخلايا الورمية، وكما سبق وذكرنا فإن رقائق الجينات يمكنها أن ترصد عشرات الآلاف من الجينات في وقت واحد، وبالتالي وفرت نظرة فاحصة، لما كان في السابق مستحيل التوصل إليه في السلوك العام للخلية. ويأمل البيولوجيون أن رقائق الجينات ستمكن من التحديد الدقيق للجينات الخاصة التي تسبب الأنواع المختلفة من السرطان.. وإذا ما عرفت هذه الجينات، فإن البروتينات الناتجة عنها ستصبح أهدافاً يحاول الكيميائيون إنتاج أدوية تعمل عليها.

ستساعد رقائق الجينات بشكل كبير في تشخيص أنماط متعددة من السرطانات. في الوقت الحالي، يتم ذلك غالباً عن طريق فحص الخلايا السرطانية مجهرياً، أو أحياناً تحليل بعض البروتينات الواسمة، مثل المستضد الخاص بالبروستات {Prostatic Specific Antigen (PSA)} في استقصاء سرطانة البروستات. ولكن يقف الفحص المجهري عند هذا الحد، والبروتينات الواسمة هي نواتج جين واحد ولا تمثل كامل التعقيدات داخل الخلايا السرطانية، حيث توجد حزمة كاملة من الجينات المتغيرة.

ومع تطور مهارات البيولوجيين في تحليل النماذج المختلفة للتعبير الجيني عن طريق رقائق الجينات، فربما يصبح بالإمكان في نهاية الأمر، تشخيص سرطان كل مريض بكثير من الدقة، وذلك بالتعرف على المجموعة الرئيسية للجينات المتغيرة المسببة للسرطان، وإنتاج دواء مخصص بشكل نوعي (على قد القياس) لكبت، أو حتى التخلص من الخلايا السرطانية.

إن العلاج الحالي للسرطان بعيد كل البعد من أن يوصف بالمثالي.. فالجراحة غالباً تفشل في إزالة جميع الخلايا السرطانية من الجسم، وأما المعالجات الكيميائية والأشعة فتهاجم جميع الخلايا سريعة الانقسام سواء كانت سرطانية أو خلايا سليمة، وتسيء إلى خلايا الجسم السليمة كما تسيء إلى الخلايا السرطانية. وحيث أن السرطان هو مرض جيني، فيلزم أن يكون العلاج على المستوى الجيني، عن طريق معرفة الخلل الجيني في كل نوع من أنواع الأورام.

إن الخلية السرطانية النامية تختلف عن الخلية السليمة بطرق متعددة، لأن جينوم هذه الخلايا قد تغير بشكل واضح، فقد يعاد تنظيم الكروموسومات، مع وجود منطقة قد يتضخم فيها عدد الجينات عدة أضعاف. في هذه الحالة من عدم الاستقرار الجيني، تلغى أو تدمر كل العمليات التي تتحكم بشكل طبيعي في الخلايا السليمة.. وعندها تستطيع الخلية السرطانية أن تنمو وأن تنقسم باستقلالية تامة، وترسل إشارات لأنسجة الجسم لتزويدها بمصادر دموية تمدها بما تحتاجه الكتلة الورمية.. كما لا تحترم حرمة الأنسجة المجاورة فتتشعب في داخلها، وتتحرر بعض الخلايا الورمية لتسير وتستعمر أماكن جديدة في الجسم.

يعتقد البيولوجيون أن معظم الخلايا السرطانية تتبع مساراً محدداً لكي تصل إلى هذه الحالة من عدم الاستقرار الجيني.. ويقولون أن هناك على الأقل ست خطوات يسلكها السرطان، في كل خطوة تكتسب الخلية السرطانية طفرة وراثية تلغي أحد مكابح الخلية السليمة. قد يرث الفرد طفرة محبذة لحدوث السرطان، ولكن لا يحدث السرطان حتى يكتسب هذا الفرد في سنين عمره بعض الطفرات الأخرى، إما بسبب خطأ في عملية انتساخ الدنا، أو عن طريق الإشعاعات أو التغيرات الكيميائية، الخلية التي حدثت فيها طفرتان، أدت إلى تدمير جينات من جينات التحكم، ربما تبدأ في الانقسام أسرع من ذي قبل، فإذا حدثت طفرة ثالثة جديدة في أي من ذرية تلك الخلية، فستؤدي إلى زيادة النمو عن باقي الخلايا، وعن طريق الاصطفاء الطبيعي Natural Selection سيكون الأمر في صالح كل الخلايا التي تتراكم فيها الطفرات الضرورية لحدوث السرطان. إن العملية التي تؤدي إلى وقوع ست طفرات قد تستغرق عدة سنوات، وهذه هي إحدى المسببات لماذا يقع السرطان في الأعمار المتقدمة.

أحد التغيرات الستة، هي أن تصبح الخلية في استقلالية تامة عن مؤشرات النمو الخارجية.. في الحالة الطبيعية تنقسم الخلايا فقط حينما تأتيها إشارة معينة للتكاثر، ولكن العديد من الخلايا السرطانية حصلت على طفرة في الجين المسؤول عن صنع بروتين المستقبلة التي تستقبل تلك الإشارة، أو في أحد البروتينات الوسيطة التي تحمل رسالة النمو من المستقبلة إلى جينوم الخلية في داخل النواة. أي واحدة من تلك الطفرتين يمكن أن تفسر الآليات الخلوية التي تجعلها لا تستجيب للرسالة بعد إرسالها، والنتيجة أن رسالة النمو تظل تعمل على الدوام مشجعة التكاثر المفرط.

في مراحل النشوء والتطور حصلت الخلايا على شبكة معقدة جداً من البروتينات المتفاعلة مع بعضها والتي تساعد على التعرف على أي شذوذ في عمليات انقسام الخلايا، مثل إشارات نمو غير طبيعية، أو الغزو بالفيروسات، أو وجود كروموسومات محطمة.. من البروتينات المركزية في هذه الشبكة، يوجد بروتينان معقدان أحدهما يسمى (P53 والثاني Rb) ولا بد لمعظم —أو ربما كل– الخلايا السرطانية أن تضعف أو تفقد قدرة P53 على العمل، إما عن طريق حدوث طفرة في واحد من جيني P53 في الخلية أو بطرق غير مباشرة.

آخر ما لدى نظم الخلايا الدفاعية من آليات ضد حدوث السرطان، هي آلية تَعدّ بها عدد مرات انقسام الخلية وتجبرها على التوقف عن الانقسام بعد عدد معين.. إذا تجاوز حجم أي ورم بدئي عن حدوده المجهرية، سيصطدم بالخلايا المحيطة به، إلا إذا استطاع أن يُفعل إنزيماً خاصاً يدعى تيلوميراز Telomerase، والذي يمكن أن يلغي هذا الاصطدام.

من الأمور الأخرى التي يجب أن تحصل عليها الخلايا الورمية، هي مقدرتها على تشغيل إشارات من شأنها تحفيز نمو الأوعية الدموية، حتى تؤمن تغذية للخلايا المتكاثرة بسرعة.. وبعد ذلك لا بد للخلايا السرطانية أن تتعلم كيف لا تحترم حدودها، وتبدأ في غزو الأنسجة المحيطة بها، وليس ذلك فقط بل تستعمر مواضع بعيدة عنها من الجسم.

يعتقد بعض خبراء السرطان أن معظم أنماط السرطان لا بد أن تحصل على الصفات الستة للخلايا السرطانية، بالرغم من تنوع طرق الحصول عليها.. ويقول روبرت وانبيرج Robert Weinberg من معهد وايت هيد ودوجلاس هاناهان Douglas Hanahan من جامعة كاليفورنيا انه في مدى عشرة إلى عشرين سنة، سيكون روتيناً تحضير صورة الجينات الخاصة بالأورام في الجينوم، لمعرفة بالضبط أي الجينات قد انحرفت حتى تحصل الخلايا على سمات الخواص الست، وبعد الحصول على التشخيص الدقيق لكل نوع من الأورام، يمكن عندها تطبيق الدواء المناسب. يقول الباحثان "إننا نتصور أدوية ضد السرطان كل منها يستهدف واحداً من سمات القدرة السرطانية الست"**(26)**.

يمكن أن يلاحظ التبرير لهذا التفاؤل في استعمال اثنين من الأدوية الجديدة المضادة للسرطان، والتي أنتجت على أساس الفهم الجيني الدقيق للخلايا السرطانية، فكلا الدواءين يستهدفان البروتينات المشاركة في الخطوات الأولى التي وصفت أعلاه، أي استقلالية الخلايا السرطانية في الاعتماد على إشارات النمو من الخارج.

هذان الدواءان هما الهيرسيبتين Herceptin ويستعمل في بعض أنواع سرطان الثدي، والثاني هو جليفيك Gleevec المستخدم في سرطان الدم النقوي المزمن.

في حوالي ثلث حالات سرطان الثدي، يوجد جين خاص ببروتين مستقبل يسمى "عامل النمو البشري Epidermal growth factor2"، يضخم عمل هذا الجين وينتج عن ذلك كمية كبيرة من بروتين المستقبلة. تنحشر بروتينات المستقبلة في جدار الخلية، وتعطي لها إشارات مستمرة للتكاثر.. دواء الهيرسيبتين المنتج من شركة (جينيتيك Genetech) في جنوب سان فرانسيسكو، هو نوع نقي من الأضداد، يطلق عليها أضداد أحادية النسيلة Monoclonal antibodies، والتي تهاجم جزيء بروتين المستقبل البارز من جدار الخلية، ويمنعها من التكاثر.

أما بالنسبة لابيضاض الدم النقوي المزمن، وهو واحد من أشيع الأنماط الأربعة لابيضاضات الدم، فإن كروموسومين- التاسع والثاني والعشرين- يتبادلان شدفة من الدنا بينهما، وأن نقطة التبادل تقع في وسط أحد الجينات.. ناتج هذا الجين هو بروتين وسيط في منظومة الإشارات

لنقل الرسائل الآتية من خلايا أخرى. بعد عملية التبادل، يُنتج الجين بروتيناً شاذاً لا يقدر أن يُقفَل Switched off بعد أداء وظيفته كالعادة. هذا الناتج الذي يسمى "تيروسين كيناز Tyrosine Kinase" يعمل كإشارة دائمة الفتح Switched on تؤدي إلى إحداث خلل في توازن الخلية بطرق عديدة أحدها تحفيز النمو والتكاثر المستمرين.

بدأ الباحثون منذ 1990 في شركة سيبا- جايجي (أصبحت الآن شركة نوفارتس) في البحث عن مواد كيميائية تثبط عمل الكيناز الشاذ.. وجربوا بشكل عشوائي عدداً كبيراً من المواد الكيميائية، وعدلوا في أحسن المركبات الواعدة منها. بعد ست سنوات، طوروا مجموعة من الأدوية تستطيع أن تحصر Block هذا الكيناز الشاذ، ولكنها لا تتداخل في عمل الكيناز الأخرى السليمة والمتعددة في نظم الاتصالات داخل الخلايا.

أحد هذه الأدوية الذي أطلق عليه STI-571 (وبعد ذلك أخذ اسم جليفيك Gleevec) كان له نتائج عظيمة جداً في الدراسات المبكرة، وجعل 96% من مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن يدخلون مرحلة الهدأة remission في غضون شهر من بدء العلاج.. وبأقل ما يمكن من التأثيرات الجانبية على مدى خمسة أشهر.

يستهدف هذا الدواء أيضاً بروتينات إشارة مختلفة أخرى، يطلق عليها "مجموعة C" (C kit) تنحرف هذه البروتينات في أحد سرطانات المعدة النادرة والمميتة تسمى {الورم السَدَوي المعدي المعوي Gastro-Intestinal Stromal Tumour (GIST)}. في إحدى التجارب على دواء جليفيك في هذا النوع من السرطان، دخل 60% من المرضى بشكل سريع في مرحلة الهدأة، ويبدو أن خلايا ابيضاض الدم النقوي المزمن وكذلك (GIST) تكون معتمدة بشكل كبير على بروتينات الإشارة، وتبدأ الخلايا في تدمير نفسها بمجرد حَصر هذه البروتينات، لقد وجد أن جليفيك له تأثير فعال في مجموعة ثالثة من بروتينات الإشارة تعرف بـــ(PDGFR-beta) والتي يصيبها الخلل في "الورم الدبقي glioma" وهو أحد أنواع سرطانات المخ، وتُجرى الآن التجارب السريرية للجليفيك على هذه الأورام.

لقد تمت الموافقة على استعمال الجليفيك من قبل منظمة الأدوية والغذاء (FDA) في مايو سنة 2001 بعد مراجعة سريعة للنتائج **(27)**.

لقد تم تطوير كل من الهيرسبتين والجليفيك بالطرق المألوفة من البيولوجيا الجزيئية وطرق تطوير الأدوية، قبل سلسلة الجينوم البشري.. ولكن اكتشاف الجينوم سيعتبر مضخماً للقوة Force amplifier، التي ستمكن البيولوجيون من إيجاد أي أهداف مناسبة أخرى لهذه الأدوية،

بعد سبر الجينات في الجينوم.. هذا العمل كان يمكن أن يستغرق سنوات طويلة إذا لم يكن بين أيدينا الجينوم المسلسل.. ويعلق على هذا الأمر اثنان ممن اشتركوا في تطوير حقل جينوميات الأمراض سيجعل من المحتمل التعرف على أعضاء أخرى من عائلة البروتين كيناز ترشح كجينات أخرى مسببة للمرض" **(28)**.

إن ابتكار طرق خاصة تهاجم كل واحد من مئات الأنماط المختلفة من السرطان، ستكون عملية طويلة وشاقة، ولكن يظل الأمل معقوداً دائماً في إيجاد خلل مشترك لمعظم أنواع السرطان.. تحتاج الأورام الصلدة Solid Tumours أن ترسل إشارات معينة من أجل تكوين مواردها الدموية الخاصة، عملية يطلق عليها "البناء الوعائي Angiogenesis"، ويحاول كثير من شركات الأدوية والباحثين أن يبتكروا ويطوروا أدوية يمكنها أن تثبط "البناء الوعائي". اكتشف الباحثون في شركة جينيتيك Genentech إشارة طبيعية ترسلها معظم الخلايا، ومنها الخلايا الورمية، تشير إلى تزايد الحاجة إلى الأكسجين، تسمى هذه المادة "عامل النمو البشروي الوعائي Vascular epithelial growth factor" (VEGF)، وحضرت شركة جينيتك ضد أحادي النسيلة monoclonal antibody لهذا (VEGF)، كان واعداً في التجارب السريرية في سرطانات القولون ذات الانتقالات.

بجانب حاجة الورم لبناء مصدره الخاص للتروية الدموية، فهناك ملمح مشترك آخر لمعظم الخلايا الورمية، ونعني بذلك تثبيط شبكة التعرف على الإجهاد Stress detection. إن البروتين المميز الذي يقع في مركز هذه الشبكة هو p53 والذي يكون في الحالات الطبيعية في حالة سكون، ولكن ينشط فجأة حينما يتعرض الجينوم إلى أشعة أو أي إشارات خاطئة للنمو، أو حينما تتأثر الخلية بأدوية كيمياوية أو أشعة تحت البنفسجية.

يعتقد بعض البيولوجيين أن كل الخلايا الورمية تقريباً لا بد لها أن تثبط P53 إما بطريق مباشر أو طريق غير مباشر. حينما تصل P53 إلى مستويات عالية في الخلية الطبيعية فإنها تُفَعل عدة مجموعات من الجينات، أي مجمعة منها توقف أي خلية ورمية بدئية عن تكملة مسارها.. تحصر مجموعة من الجينات دورة الخلية، أي سلسلة الحدثيات التي بموجبها تنقسم الخلية إلى خليتين.. يحصر جين آخر الجينات المسؤولة عن تكوين الأوعية الدموية الجديدة. كما يمكن أن يقدح P53 آليات التدمير الذاتي والتي تمارسها كل خلية.. ويمكن أن تدمر الخلية في 30 دقيقة.

تعمل شبكة التفاعلات المتطورة جداً عن طريق مجموعات كيميائية إما تضاف أو تحذف من جزيء P53 البروتيني، ومن ثم تؤثر على طريقة عمله.

وكما أوضح في وقت حديث، ثلاثة من خبراء البيولوجي في مجال البروتين P53، أن لا شيء من هذه الأشياء يمكن التنبؤ به من خلال تحاليل الجينوم. وقال هؤلاء العلماء "وحتى إذا تم التعرف على كامل الجينوم (أي معرفة كل جينات الجينوم) أو "الترانسكريبتوم Transcriptome" (أي معرفة الجينات المعبرة)، أو "البروتيوم Proteome" (أي البروتينات التي تكونت من الجينات المعبرة) فإن كل ذلك لن يرسم صورة دقيقة المعالم عن حالة بروتين P53 في أي خلية.. إن طبيعة هذا البروتين لا يمكن التنبؤ بها من مجرد معرفة سلسلتها، لأنها محاطة بشكل مكثف بمجموعات كيميائية مختلفة، تماماً كما تزين شجرة عيد الميلاد بالأضواء واللعب" **(29)**.

لن تستطيع سلسلة الجينوم بكل تأكيد أن تجيب عن كل سؤال بيولوجي، ولكنها بدون شك ستوفر مصدراً لا يقدر بثمن في أن يحاول البيولوجيون أن يحلوا ألغاز وتعقيدات الدورة الخلوية، مثل شبكة P53، وعن طريق معرفة كل الجينات المساهمة في عملية ما، يحول الجينوم الشرك المربك والمعقد والذي يبدو وكأنما لا حل له، إلى مشكلة محدودة يمكن التعامل معها.

حينما يُفَعل أحد الجينات المعززة لحدوث السرطان، يمكن ابتكار أدوية، مثل الجليفيك، التي تثبط هذا الجين.. ولكن حينما يوقف عمل جين مثبط لحدوث السرطان، مثل P53 عن طريق طفرة أو أي خلل آخر، فلا يوجد دواء يمكن أن يستعيد مفعول الجين في تثبيط آليات حدوث السرطان. ولكن تم ابتكار مقاربة مختلفة تماماً، باستعمال P53 طافر في التعرف على الخلية السرطانية ومن ثم تدميرها- من قبل فرانك ماككورميك Frank McCormick وهو مدير مركز أبحاث السرطان. في سان فرانسيسكو بكاليفورنيا.. وشريك في تأسيس شركة أونكس Onyx للدوائيات، واستنتاجاً تم بناؤه على أبحاث عقدين من الزمن على بيولوجية الفيروسات والخلايا السرطانية، رأي ماككورميك الفرصة في حقيقة أن كلاً من الخلايا السرطانية والفيروسات الغدية adeno-viruses وهي الفيروسات المسببة لنـــزلات البرد، لا بد لهما أن يفعلا شبكة P53.. وحتى تستطيع الفيروسات الغدية أن تنسخ نفسها فلا بد لها من التحايل على الخلية التي تخمجها وتجعلها تنقسم.. وحيث أن P53 يمنع بشكل طبيعي انقسام الخلية إذا كشف وجود الفيروس.. في هذه الحالة يملك الفيروس الغدي جيناً يصنع مادة تعطل P53 في الخلية.

لو تخيلنا فيروساً غدياً قد تعطل لديه عمل الجين المخرب لـــ P53، عندها لن يستطيع هذا الفيروس أن ينمو في داخل الخلايا البشرية لأن شبكة P53 تستطيع اكتشافه وتجبر الخلية على الانتحار، ولكن سيستطيع هذا الفيروس أن ينمو في الخلايا السرطانية، لأن هذه الخلايا قد تعطلت فيها مسبقاً شبكة P53... من هذا التخيل نستطيع القول أن الفيروس الغدي المعطل هو السلاح الذي طالما بحثنا عنه ليفرق بين الخلية السليمة فلا يمسها، والخلايا السرطانية فيقتلها؟؟

(أونكس- 015) (Onyx-015) هو الاسم التجاري الذي أعطي للفيروس الغدي، وقد أظهرت هذه المادة نجاحاً باهراً في التجارب الأولية في معالجة سرطان الرأس والرقبة المتقدم، وهو يختبر أيضاً حالياً ضد سرطان المبيض، وسرطان المعثكلة (البنكرياس) والانتقالات السرطانية في الكبد **(30)**.

ربما لا يستطيع (Onyx-015) تخطي آخر حاجز في التجارب الطويلة، كمعظم الأدوية الأخرى، ولكن لو نجح هذا الدواء..! سيكون ذلك فتحاً مبيناً لنوع جديد من معالجة السرطان، ويكون من أوائل الجوائز التي يحصل عليها البيولوجيون نتيجة فهمهم المتنامي للخلية السرطانية.

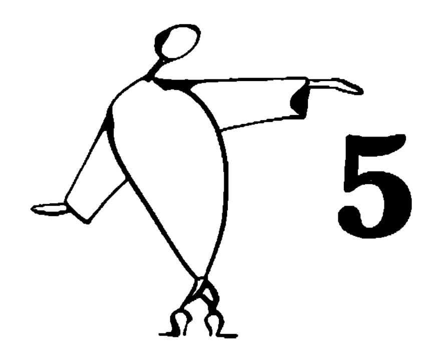
إن حصولنا على سلسلة الجينوم البشري سيسرع من الأبحاث بشكل كبير في الجذور الوراثية للسرطان، وباستعمال رقائق الجينات لتتبع التغيرات في التعبير الجيني gene expression حينما تتحول الخلايا السرطانية على انتقالات metastatic، وتجعلها تستطيع أن تنتقل بحرية إلى أماكن أخرى.. قد اكتشف العلماء في معهد ماساشوست للتقنيات جيناً خاصاً يمكن أن يلعب دوراً في اكتساب هذه الصفات **(31)**.

استعمل البيولوجيون في معهد ماساشوست للتقنيات، تقنية رقائق الجينات لتحليل الجينات التي عبرت عن نفسها في ابيضاضات الدم الحادة، وأظهرت أن هذه الرقائق يمكن أن تفرق بين ابيضاض الدم النقوي الحاد.. وابيضاض الدم اللمفاوي الحاد **(32)**.

لقد انتقل استخدام الرقائق في تشخيص السرطان، إلى مراحل العملية عن طريق فريق عمل آخر من البيولوجيين، والذين استطاعوا- كما ذكر أعلاه- التمييز بين نوعين من ليمفومات الخلايا بيتا الكبيرة large B-cell lymphomas، أحد النوعين يستجيب بشكل جيد للمعالجة المعيارية، والنوع الآخر لا يستجيب، وهذا أحد الأشياء الهامة التي يمكن أن توضح الطريق للسريري **(33)**.

يجب أن ننتظر، فأمامنا الكثير من البحث العلمي لابتكار نماذج للتعبير الجيني المعيارية لكل نوع من السرطان.. ولكن يبدو أن وضع النموذج الدقيق للسرطان عن طريق رقائق الجينات أصبح هدفاً في متناول اليد، وهو الهدف المحتمل أن يحقق تقدماً شديداً في مجال التشخيص والعلاج لمرض طال عناده، وتعسر علاجه.. يقول في ذلك اثنان من بيولوجيي المعهد القومي للسرطان "إننا نرى بأعيننا أن البروفيل الجزيئي هي تقنية واعدة جداً، في حقل التشخيص السرطاني، والعلاج المفصل تماماً على مقاس المرض، ونأمل أن لا تكون هذه التقنية بعيدة عن الاستعمال الروتيني في الممارسة" **(34)**.

إن الخطوات التمهيدية التي تمت حتى الآن تظهر مدى ثراء الفرص المختلفة المتاحة عن طريق .. الجينوم البشري لفهم المرض، وتحسين الصحة البشرية.. إن سلسلة الجينوم البشري لن تمكن البيولوجيين من شفاء كل الأمراض بين يوم وليلة.. فكل مرض له مشاكله الخاصة ويحتاج لوسائله الخاصة في حل تلك المشاكل.. ولكن سَلسَلة الجينوم البشري تقدم- ولأول مرة- أساسا نظامياً لمعالجة كل حالة جسدية يمكن أن تصيب الإنسان أو يرثها.



طب تجديد الأنسجة
Regenerative Medicine

فلنتخيل وسيلة جديدة لمعالجة الجسم وبرئه:

- بدلاً من استعمال المشارط في تقطيع الأنسجة، أو تسميم الجسم بالكيمياويات والأدوية، أو حرقها بتسليط الأشعة على الجسد.. بدلاً من كل ذلك سيعالج الطبيب المريض بكل رفق، بدون شيء، غير الخلايا والبروتينات، بقصد إصلاح الشيء بمثله.
- بدلاً من الاعتماد فقط على معلوماته، سيحاول الطبيب أن يسبر المعلومات الموجودة في الجينوم، ويستغل حقيقة أن الجسم منظومة قُدر لها أن تصلح نفسها بنفسها إذا ما زودت بالإشارات المناسبة.
- بدلاً من إرسال المريض إلى بيته بعد أن يعالج بما يكفي ليجعله يتعايش مع مرضه، لن يغمض لهذا الطبيب جفن، حتى يستطيع أن يستبدل الأنسجة المعطوبة بأنسجة جيدة، وكأنها جديدة بل ربما أحسن من النسيج المتضرر.

يعتقد بعض البيولوجيين أن مثل هذه الأنواع من المعالجات أقرب إلى الحقيقة منها إلى الخيال، لدرجة أنهم أعطوها اسم "طب تجديد الأنسجة Regenerative Medicine"، سيعتمد أو يستغل هذا الفرع الجديد من الطب، المعلومات التي تتوسع بشكل سريع، عن نوع خاص من الخلايا

تسمى "الخلايا الجذعية Stem cell"، وعلى إشارات تُوَجِّه الجينوم وتُؤثر في سلوك الخلية.. يقول ويليام هازلتين، وهو الرئيس التنفيذي لشركة "علوم الجينوم البشري:" إذا عرفنا بالفعل ما تعرفه خلايانا، فستحدث ثورة في الرعاية الصحية، حيث سيولد فرع طب جديد اسمه طب تجديد الأنسجة، وهذا سيساعد في نهاية الأمر على إطالة الحياة عن طريق تجديد أجسادنا الهرمة بخلايا شابة يافعة".

أما توماس أوكارما Thomas Okarma وهو مدير شركة سيو CEO التابعة لمجلس جيرون Geron Corporation فيرى أن طب تجديد الأنسجة: "هو نموذج علاج جديد حقيقي" ونتائجه مشابهة تماماً لشخص عائد من ورشة تصليح عربات، وقد استبدلوا جميع القطع الفاسدة والمعطلة من عربته بقطع جديدة تماماً" **(1)**.

يعتقد رونالد ماك كاي Ronald McKay وهو احد الخبراء المتخصصين في دراسات الخلية الجذعية Stem cell في المعهد القومي للصحة، بأن استعمال الخلية الجذعية من أجل تجديد الأنسجة المريضة، وحتى أعضاء بكاملها، أصبحت وشيكة الحدوث.. لقد قال ماككاي في نوفمبر سنة 2000: "في غضون عدة أشهر سيتضح للجميع أن بإمكان الخلية الجذعية تجديد الأنسجة، وفي غضون سنتين سيكون في مقدور الناس تجديدِ الكبد بشكل روتيني، وتجديد القلب، وبناء جزر لانغرهانـــز- (النسيج المصنع للأنسولين)- ووضع خلايا مخ جديدة بدلاً من البالية لتقوم بدورها.. سيستطيع أي فرد أن يبني ما يحتاجه من الأنسجة **(2)**.

بُنيت ثقة ماككاي بشكل أساسي على حقيقة أن الخلية الجذعية حساسة جداً لجميع الإشارات التي تستقبلها من الخلايا المحيطة، وعادة ما تتطور إلى الخلايا التي يحتاجها الجسم حسب الموضع الذي توجد فيه، ويقول ماككاي: "إنني لا أعرف كيف أبني قلباً، ولكني إذا عرفت كيف تحصل الخلية الجذعية على الإشارات المناسبة، وتحولها إلى خلايا عضلية قلبية، فالأمر يصبح سهلاً"

هذه الآمال ليست بعيدة المنال كما يبدو، فالخلايا الجذعية المأخوذة من نقي العظام صارت منذ زمن تزرع في النقي من أجل تجديد الجهاز الدموي في المريض الذي تعرض فيه هذا الجهاز للتدمير بالمعالجات الكيميائية أو الشعاعية للسرطان.. كما أن الباحثين قد وضعوا الأساسات- الكافية على الأقل في التجارب على الحيوانات- في معالجة داء باركنسون بوساطة خلايا جذعية تجدد الخلايا المفقودة عند هؤلاء المرضى، والتي كانت تنتج الدوبامين.

تختلف الخلايا الجذعية عن خلايا الجسم العادية في أنها غير مرتبطة بمصير محدد.. تعتبر كلمة (المصير Fate) مفردة غريبة في استعمال البيولوجيين، والفكرة تأتي من حقيقة أن الخلايا البشرية، أثناء نمو الجسم، يكلف كل منها بمصير محدد، وحينما يقع عليها الخيار لعمل نسيج خاص، لا يمكن لها أن تعود إلى أصلها، بمعنى بمجرد تحول خلية ما إلى عضلة قلبية، أو خلية غضروفية أو خلية عصبية.. فهذا هو مصيرها وقدرها إلى أن تموت هذه الخلية.

تتبع الخلية الجذعية قوانين مختلفة.. وقد أوضح دورها انفجار معلوماتي خرج من اكتشافات تمت حديثاً- معظمها تراكم على مدى السنوات القليلة الماضية- لقد عرف البيولوجيون لأول مرة في سنة 1998 فقط كيف ينمون الخلايا الجذعية للمضغة في داخل المختبر.

يوجد نوع آخر من الخلايا الجذعية يسمى "الخلايا الجذعية البالغة Adult stem cells" في جميع أنسجة الجسم. يظن البيولوجيون أن كل عضو وكل نسيج له المخزون الخاص به من الخلايا الجذعية، ولكن أمكنة اختباء هذه الخلايا ما زالت محيرة.. وبالرغم من أنه معروف منذ زمن طويل أن نقي العظام يحتوي على الخلايا الجذعية للجهاز الدموي، إلا أن وضع الخلايا الجذعية للمخ اكتشف فقط سنة 1999، واكتشفت الخلايا الجذعية للجلد في سنة 2000.

توجد عدة اقتراحات ومقاربات مختلفة في كيفية استعمال الخلايا الجذعية في المجال الطبي، بما في ذلك الخلايا الجذعية للمضغة، والخلايا الجذعية البالغة، وككل خلايا الجسم الأخرى لا بد أن تكون الخلايا الجذعية البالغة قد انحدرت بطريقة ما من الخلايا الجذعية للمضغة، ولكن العلاقة بين النمطين لم تفسر حتى الآن.

الخلايا الجذعية للمضغة (Embryonic stem cell)

تتكون البويضة الملقحة من خلية واحدة، وتنقسم هذه الخلية إلى خليتين ثم إلى أربع خلايا ثم ثمانية.. في هذه المرحلة تكون الخلايا الثمانية كلها متشابهة، ويطلق على هذه الخلايا "شاملة الوسع أو المقدرة Totipotent" أي أن لها مقدرات شاملة، لأن بمقدور كل خلية من الثمانية أن تتحول إلى أي نمط من خلايا الجسم المختلفة.. يمكن نـــزع خلية عند هذه المرحلة للتشخيص الجيني، ومع ذلك تستمر السبع الباقية في النمو إلى تكوين كامل الطفل وكأن شيئاً لم يحدث.

بحلول اليوم الرابع وعند حدوث الدورة السابعة من انقسام البويضة الملقحة، يكون قد تَكَون 64 خلية.. وتتحول من مجرد تجمع خلوي لا شكل له، إلى بنية ذات شكل، بعد ذلك تتحول معظم الخلايا إلى شكل كروي مفرغ، وحوالي (15- 20 خلية) تتراكم مع بعضها وتسمى "كتلة

الخلوية الداخلية inner cell mass"، من الآن فصاعداً سيكون لكل خلية مصير مختلف، فالخلايا الموجودة في جدار الكرية المفرغة سينتج منها المشيمة placenta، وأما خلايا الكتلة الخلوية الداخلية فستتحول إلى جميع أنسجة طفل المستقبل، وفي الوقت الذي تنقسم الخلايا العشرون للكتلة الخلوية الداخلية لتصل في النهاية إلى مائة ترليون خلية موجودة في الجسم البشري، فإنها تتحول إلى أنماط مختلفة من الخلايا.. مقدار ما عرف منها حوالي 260 نمطاً مختلفاً، وكل نمط تخصص في أداء عمل مختلف اعتماداً على أي عضو أو نسيج ينتمي إليه.

تسمى المضغة في تلك المرحلة "كيسة أُريَمية blastocyst"، ولا تكون بعد قد انغرست في جدار الرحم، حيث يتم الحمل. حينما تؤخذ الخلايا من "الكتلة الخلوية الداخلية" ويتم إنماؤها في المختبر، تسمى "الخلايا الجذعية للمضغة Embryonic stem cells"... تشكل الأبحاث التي تجرى على هذه الخلايا مشاكل تقنية وأخرى خلقية.

تتلف وتدمر الكيسة الأريمية التي تحمل القدرة الكامنة لتنمو وتُكَون الشخص إذا ما نـــزعت منها الكتلة الخلوية الداخلية. لدى كثير من عيادات الإخصاب في أنابيب الاختبار مجمدات (فريزر) تحتوي على أعداد كبيرة من الكيسات الأريمية، التي لم تستعمل من قبل من أخذت منهم. ما يحدث في هذه العيادات هو خلط الحيوانات المنوية مع عدد من البويضات، فتتكون عدة بويضات ملقحة تتحول إلى كيسات أريمية، عادة يستعمل منها اثنان أو ثلاث وتجمد الباقيات حتى إذا ما فشل الحمل في المرة الأولى تستعمل الكيسات الاحتياطية.. بعد عدة سنوات، تحتاج هذه العيادات التخلص من بعض هذه الكيسات الأريمية، مادام أصحابها لا يرغبون في الانتفاع بها لأنهم لا يريدون أطفالاً جدداً.

يعتقد كثير من البيولوجيين أن الفوائد المحتملة من استعمال الخلايا الجذعية للمضغة تبرر تدمير بعض الكيسات الأريمية المهجورة، بشرط أن يوافق خطياً الوالدان على استعمالها في الأغراض العلمية. ولأن خلايا الكيسات الأريمية لها القدرة على النمو والانقسام والتكاثر إلى ما لا نهاية إذا ما زرعت في المختبر، تكون هناك حاجة إلى عدد قليل من الكيسات للعمل عليها في الأبحاث.. عملياً، يرغب الباحثون أن يكون لديهم عدد من الخطوط الخلوية cell lines حتى يكونوا متأكدين أنهم لا يتعاملون مع نمط خلوي غير عادي. ومن المحتمل أن يكفي ما يقارب المائة، بمعنى أن ما يمكن استعماله من الكيسات الأريمية المهجورة يكون في حدود المائة. ولكن كثيراً من المعارضين لعمليات الإجهاض، يعتقدون- بالرغم من ذلك- أن أي تدمير للحياة البشرية حتى ولو كانت ما زالت كامنة في داخل هذه الكيسات، غير مباح.. أو مسموح به.

كانت الأبحاث على الخلايا الجذعية البشرية للمضغة، ولمدة طويلة غير ممكنة، وذلك لأنه لم يكن بالإمكان الحفاظ على هذه الخلايا في حالة مستقرة في المختبر، وكانت هذه الخلايا تتمايز بشكل تلقائي، بمعنى تحويلها إلى خلايا بالغة بأنماطها المختلفة، وبعد أن هُيئَت طريقة استعملت على الفئران من قبل جيمس تومسون James Thomson من جامعة ويسكنسون، أصدر هذا الباحث تقريراً في نوفمبر 1998 يقول فيه انه استطاع إنماء الخلايا الجذعية البشرية للمضغة بنجاح في مختبره.. وأهم ملمح في هذه الطريقة أنه استطاع حصر أو كبت التمايز التلقائي للخلايا عن طريق عامل مثبط خاص.

في نفس الوقت، وباستعمال طريقة مشابهة، استطاع جون جيرهارت John Gearhart من جامعة جونـــز هوبكينـــز أن يزرع الخلايا الجذعية للمضغة.. حصل على هذه الخلايا من أجنة بشرية أُجهضت لأسباب طبية- وليس من الكيسات الأريمية- قبل أن تبدأ خلايا "الكتلة الخلوية الداخلية" في النمو، يوضع جزء من الخلايا جانباً لتكوين الخلايا الإنتاشية germ cells أي البويضة والحيوان المنوي. ترحل هذه الخلايا الإنتاشية بعد ذلك إلى مكان ملائم خاص في الجنين، حيث توفر لها الحماية من أي تطور لاحق. هذه الخلايا هي التي استطاع جيرهارت أن يعزلها.. تشبه الخلايا الإنتاشية في المضغة- إلى حد كبير- الخلايا الجذعية البشرية في المضغة. إن الوضع الأخلاقي لاستعمال هذه الخلايا أقل إشكالية حيث أنها جاءت من حمول أُجهضت لأسباب طبية، ولكن في نفس الوقت توجد صعوبة أكبر في الحصول عليها من خلايا الكيسات الأريمية.

تعد الخلايا الجذعية للمضغة ذات أهمية قصوى لأنها ربما تستطيع أن تتحول إلى جميع أنسجة الجسم، فحينما يُزال العامل المثبط الموضوع في وسط زرعها، فإنها تبدأ على الفور في التمايز إلى الخطوط الخلوية المختلفة، وينتج عن ذلك خلايا عصبية، وخلايا جلدية وخلايا دهنية وحتى خلايا قلب عضلية نابضة.. هذا التجمع المشوش من الخلايا لا يمثل كائناً حياً، فالخلايا الموجودة في أنابيب الاختبار لا بد ينقصها بعض العوامل المنظمة الموجودة في الكيسات الأريمية، قد تأتي هذه العوامل من خلايا الكيسة، التي لا تكون جزءاً من "الكتلة الخلوية الداخلية"، أو ربما يكون التوضع الفراغي لهذه الكتلة بالنسبة للكيسة ككل، هو الذي يحدد كيف تتم عملية التمايز والتطور.

في الفئران، وهي الحيوانات شديدة الشبه بالإنسان فيما يتعلق بتطور المضغة، يمكن أخذ الخلية الجذعية المضغية بطرق عديدة... تحقن هذه الخلايا المأخوذة في كيسة أريمية لفأر آخر، يقال عن الفأر المولود من هذه الكيسة "بالخمير Chimera"، ويعني ذلك، حيوان له نوعان مختلفان من الخلايا،

أي أنه توجد خلايا من الخلايا الجذعية المضغية المحقونة بشكل نمطي في كل نسيج من أنسجة الفأر، وهذا يحقق فتح كل الأبواب أمام مصير هذه الخلايا، أي أنها شمولية القدرة Totipotent".

ولأسباب أخلاقية لا يمكن عمل مثل هذه التجارب على الإنسان، ولكن تومسون حقن خلايا جذعية مضغية من الانسان تحت جلد الفأر ووجد أنها استطاعت أن تتحول إلى الخطوط الخلوية الثلاثة المكونة للمضغة البشرية.

ويبرز السؤال: هل يمكن استعمال الخلايا الجذعية المضغية البشرية لتصليح ورأب أنسجة الجسم التالفة؟ لقد استطاع الباحثون في وقت سابق أن يجدوا الوسائل لجعل الخلايا الجذعية المضغية للفأر تتحول وتتطور إلى خلايا عضلات القلب، وحينما حقنت هذه الخلايا في قلب فأر آخر، انغرست في الجدار وبدأت تعمل تماماً كخلايا القلب الموجودة **(3)**.

في عرض خلاب لإظهار مقدرة الخلايا الجذعية المضغية لبناء أنسجة جديدة، استطاع رونالد ماك كاي Ronald McKay ورفاقه، أن يكونوا بنيات نسيجية شديدة الشبه بجزر لانغرهان في البنكرياس من خلايا جذعية مضغية للفأر **(4)**... تفرز جزر لانغرهان الأنسولين بجانب هرمونات أخرى مثل الغلوكاجون والسوماتوستاتين، وكل واحد من هذه الهرمونات يصنع في خلية مختلفة عن الأخرى. استطاع ماك كاي ورفاقه أن يحرضوا تكوين هذه الخلايا، وخلايا أخرى للبنكرياس عن طريق تخمين ذكي للعوامل المناسبة، لدفع هذه الخلايا الجذعية إلى الدخول في الخط الخلوي المناسب، لتكوين الخلايا السليفة لنسيج البنكرياس.

لقد وجد هؤلاء الباحثون- من شدة دهشتهم- أن الأنماط الخلوية المختلفة قد جمعت نفسها تلقائياً، في بنيات لها نفس الشكل الهندسي لجزر البنكرياس، وحينما عُرضت للسكر، أفرزت الأنسولين تماماً كما تفعل الجزر الحقيقية.

حقن الباحثون بعد ذلك هذه البنيات الشبيهة بالجزر، تحت جلد فئران مصابة بالداء السكري، ووجدوا أن هذه الجزيرات استطاعت أن تَحفز حدوث مصدر للتروية الدموية خاصة بها. لم تُشفِ هذه الغرائس الفأر، ومن المحتمل أن يكون ذلك بسبب عدم كفاية الأنسولين المفرز من الخلايا، وبالرغم من ذلك عاشت الفئران مدة أطول من الطبيعي لمثلها.

إذا ثبت نجاح هذه التجربة على الإنسان كما نجحت في الفأر، فقد يكون الأساس قد وضع لعلاج جديد محتمل للداء السكري من النمط I، هذا المرض الذي يصيب حوالي 16 مليون أمريكي، وفيه لا يُفرز البنكرياس الكمية الكافية من الأنسولين لحاجة الجسم.

أحد أسباب الثقة في هذه الطريقة، هو أن زرع البنكرياس فيمن تجرى لهم تلك العمليات، وتجنبهم مشقة أخذ حقن الأنسولين الروتينية يومياً، تنجح في عدد قليل من المرضى فقط، بالرغم من أخذ الأدوية التي تمنع الرفض، بجانب ذلك لا توجد كمية كافية من معطي نسيج البنكرياس لمن يحتاج إلى الزرع.. في حين يمكن عمل الجزيرات من الخلايا الجذعية المضغية البشرية بوفرة، لأن هذه الخلايا تستطيع أن تنقسم إلى ما لا نهاية.

أحد الأمراض الأخرى التي استعصت على الحل، والتي يمكن أن يوجد لها أمل واعد باستخدام الخلايا الجذعية المضغية هو داء باركنسون.. يحدث هذا المرض بسبب موت غامض لبعض خلايا المخ المنتجة للدوبامين dopamine، وهي مادة كيميائية تساعد في نقل الرسائل بين الخلايا العصبية، وبسبب نقص الإشارات التي ينقلها الدوبامين، لا يستطيع المصاب بهذا المرض أن يتحكم بشكل مناسب في حركاته. يعمل الدواء المسمى "إل. دوبا L. dopa" بشكل جيد في أول الأمر، ولكن مفعوله للأسف لا يستمر في جميع الحالات.. في وقت ما، بدا وكأن مرضى داء باركنسون ممكن أن يستفيدوا من حقن الخلايا المفرزة للدوبامين والمأخوذة من أجنة أجهضت، ولكن أثبتت دراسة محكمة بشكل جيد عدم نجاح هذه العمليات، على الأقل في شكلها الحالي **(5)**، وحتى لو نجحت هذه الوسيلة فليس هناك وفرة من الخلايا، لمعالجة حتى جزء بسيط من المصابين بهذا الداء. يمكن أن تثبت الخلايا الجذعية المضغية نجاحها في معالجة كل الأعداد المنتظرة، وربما يكون أداؤها خيراً من أداء الخلايا الجنينية.

إحدى المشاكل في معالجة المرضى بالخلايا الجذعية المضغية هي مسألة الرفض المناعي، لأن الجهاز المناعي يهاجم بشكل عام كل الخلايا التي يعتبرها غريبة عن الجسم.. ولكن يبدو أن الخلايا الجذعية أقل إحداثاً للاستجابة المناعية عن الخلايا البالغة، ورغم ذلك، فمن المرغوب فيه أن يوجد بنك لهذه الخلايا الجذعية بحيث يعالج المرضى بفصيلة تكون متجانسة مناعياً مع أنسجة المريض.. يوجد احتمال صريح آخر هو الاعتماد على مقدرة الخلايا المضغية في أن تكون تحملاً مناعياً Immune tolerance... في هذا التدبير، والذي هو في طريقه إلى الاختبار، إذا أراد الطبيب أن يوفر للمريض بنكرياساً جديداً على سبيل المثال، فإنه سيأخذ بعض الخلايا الجذعية، ويحول بعضها إلى خلايا جزيرات البنكرياس، وبعضها الآخر إلى الخلايا الجذعية المصنعة للدم في نقي العظام.. يحقن أولاً الخلايا الجذعية للدم في المريض والتي ستسكن في داخل النقي حيث ستحرص الجهاز المناعي على أن تتحملها Tolerate them، بعد ذلك تحقن خلايا الجزيرات البنكرياسية حتى تبدأ في أخذ وظيفتها في المريض.

تكوين الخلايا الجذعية المضغية عن طريق الاستنساخ Cloning

يمكن استعمال طريقة أفضل من كل ما سبق وذلك بأخذ خلية بالغة من خلايا جسم المريض والعودة بها بيولوجياً إلى أن تصل إلى مرحلة الخلية الجذعية المضغية، فهل يا ترى بالإمكان تحويل الخلية البالغة العادية إلى خلية جذعية مضغية؟ إن الجينوم لا يختلف بينهما، فجميع خلايا الجسم تحتوي على نفس المجموعة المزدوجة من الكروموسومات، فيما عدا الخلايا الإنتاشية (الجنسية) germ cells والتي تحتوي على مجموعة فردية من الكروموسومات، والخلايا الحمراء التي تعيش لمدة ستة أسابيع تقريباً وتفقد أنويتها كلياً.

إن الفرق بين الخلية الجذعية المضغية والخلية البالغة ليس في الجينوم، ولكن بالطريقة التي يتم فيها التحكم بعمل الجينوم عن طريق البروتينات العديدة التي تلتصق به.. ففي خلايا الجلد على سبيل المثال، مجموعة كاملة من الجينات تبقى مغلقة (غير مُفَعلة) بشكل دائم، وتبقى مجموعة قليلة من الجينات هي المفعلة مثل جينات الإدامة house-Keeping genes، والجينات التي تمثل نواتجها أهمية خاصة بالجلد نفسه.. وقد يحدث تحديد مصير الخلية الجذعية المضغية حينما تستقبل إشارات خاصة من الخلايا المجاورة، وتكبح مجموعة كبيرة من الجينات، وتدريجياً تضيق احتمالات ما ستصير إليه، يتقرر مصير الخلية، حينما تبقى الجينات الخاصة بمستقبل هذه الخلية مُفَعلاً في حين تغلق أو تكبح كل ما عداها.

إن استنساخ النعجة دولي قد أوحى للباحثين أن مصير الخلية البالغة يمكن أن يعكس، وتعاد برمجة الخلية إلى الحالة المضغية مرة أخرى.. قبل النعجة دولي أمكن استنساخ الكثير من أنواع الحيوانات من خلايا جنينية Fetal Cells، تحمل مطاوعة أكبر عن الخلايا البالغة، ولكن في حالة دولي، أخذت من ضرع نعجة، وحقنت نواة هذه الخلية في بويضة أخذت من نعجة أخرى، بعد أن أزيلت نواتها. يحتوي سيتوبلازم البويضة- كما يفترض- مجموعة من العوامل التي دخلت إلى النواة المحقونة، وأعادت برمجة الجينوم الخاصة بالخلية البالغة لضرع النعجة وأعادها مرة أخرى لمرحلة المضغة.. حينما وضعت هذه البويضة في رحم نعجة مضغية، تمت وتحولت إلى نسخة طبق الأصل عن النعجة التي أخذت الخلية من ضرعها. وهكذا افترض- على الأقل- أن الخلايا التي أخذت من الضرع بوساطة إيان ويلموت ما زالت تنمو في المزارع الخاصة بها لأغراض أخرى، وأن الأغنام التي أخذت منها هي لحوم ضأن الآن.

وبالرغم من عدم تكرار تجربة دولي على الأغنام حتى الآن، إلا أن الباحثين قد استنسخوا منذ ذلك الحين حيوانات أخرى مثل الفئران والعجول، من خلايا بالغة. من ناحية أخرى، فأحد الملامح اللافتة للنظر حول هذه التجارب هو الصعوبة الكبيرة في إجرائها، فبغض النظر عن نوع

الحيوان، يجب غرس ما بين 200 إلى 400 نواة خلايا في البويضات لكل حالة واحدة من الاستنساخ الناتج. يقول المتشككون أن الذي استنسخ في الحقيقة في جميع الحالات الناجحة ليس خلية بالغة كاملة التمايز، ولكن على الأرجح هي خلية جذعية بالغة Adult stem cell، حيث تتواجد الخلايا الجذعية البالغة بنفس هذه النسبة تقريباً. بمعنى آخر، فإن علماء الاستنساخ يحصلون على النجاح فقط حينما يتصادف أن توجد بين الخلايا التي يستعملونها خلية جذعية بالغة واحدة، وليس خلية بالغة غير مميزة **(6)**.

وعلى كل حال، لو افترضنا أن الخلايا البالغة يمكن استنساخها، فإن الطريق سيكون ممهداً-على الأقل من ناحية المبدأ- لتكوين خلايا مضغية من الخلايا البالغة للمريض نفسه، وهذه العملية تتيح تكوين أنسجة من نفس خلاياه أو خلاياها، وبالتالي تجنب مشاكل الرفض المناعي.

توجد ثلاث مقاربات ممكنة، كلها تبين بعض المسارات الغريبة، وتثير الجدل حول الحدود الأخلاقية للاختبارات المجراة على بيولوجية الخلية. أحد هذه المقاربات تسمى "الاستنساخ العلاجي Therapeutic cloning"، وتتم عن طريق أخذ النواة من خلية من جلد المريض- (أو أي مكان آخر متاح)- ويعاد برمجة هذه النواة، مثلما يحدث في استنساخ الحيوانات، وذلك بوضعها في داخل بويضة بشرية. هذه البويضة لن تغرس في رحم امرأة، لأن ذلك سيشكل الوسيلة لاستنساخ إنسان كامل، وهي عملية غير مقبولة أخلاقياً في الوقت الحاضر، بالرغم من احتمال استعمالها في عيادات الإخصاب في المستقبل... بدلاً من وضع البويضة في الرحم، يتم إنماؤها في أوساط زرع خاصة في المختبر، فتنقسم وتصنع الحويصلة الأريمية. تؤخذ منها "الكتلة الخلوية الداخلية" ويتم زرعها في أوساط خاصة، حتى تتكون كمية وفيرة من الخلايا الجذعية المضغية، والتي يمكن استغلالها في عمل أي نوع من الأنسجة يحتاجها المريض.

لقد تبين إمكانية تحقيق تقنية "الاستنساخ العلاجي" في الفئران. أخذ اثنان من البيولوجيين في جامعة روكفلر، تيرهيكو واكاياما Teruhiko Wakayama وبيتر مومبيرتــز Peter Momberts ، خلايا جلدية من الفأر- (الطريقة المتبعة هي قطع جزء صغير من طرف نهاية الذيل)- وتحويل هذه الخلايا إلى مُضَغ، وذلك بنقل أنوية الخلايا الجلدية في داخل بويضات مأخوذة من الفئران بعد نــــزع أنويتها. حينما تتكون الحويصلات الأريمية، تؤخذ الخلايا الجذعية المضغية من "الكتلة الخلوية الداخلية" وتحول هذه الخلايا إلى خلايا مخية مفرزة للدوبامين، لمعالجة الفئران الذين يعانون من داء مماثل للباركنسون **(7)**.

لهذا النوع من التجارب تبعات غريبة من الناحية الفلسفية، لأنها تعني أن كل خلية في جسم الإنسان تستطيع من ناحية المبدأ أن تخلق فرداً جديداً، ولكن بالنسبة "للاستنساخ العلاجي" فإن

المضغ المتكونة بهذه الطريقة يمكن حفظها في المجمدات Freezers، كمصدر دائم لقطع غيار على مدى عمر صاحبها، والذي في هذه الحالة سيكون طويلاً.

ولكن ما تحتاجه هذه التقنية من بيوض بشرية ليس من السهل الحصول عليه، كما أن هذه العملية غير مريحة بالنسبة للموضوع الشائك الخاص بالاستنساخ البشري، ومن اجل ذلك اقترحت طريقة أخرى- ولو أنها ليست أقل إجفالاً ومدعاة للترويع- عن طريق شركة "تقنيات الخلية المتقدمة Advanced cell technology" المتمركزة في وورسستر Worcester في ماسيشوست. كان خبراء هذه الشركة يقومون بمهمة استنساخ العجول التي لم يكن عليها جدل أخلاقي، حتى عُين مدير تنفيذي يدعى ميشيل ويست Michael West... كانت تغلب على الرجل صفة الخيال العلمي، وبهذه الرؤى أنشأ مؤسسة جيرون Geron Corporation في منلوبارك بكاليفورنيا، وحسب تعليمات ويست، تبنت مؤسسة جيرون أبحاث تومسون وجيرهارت التي أدت إلى إمكانية زرع الخلايا الجذعية المضغية وكذلك نجاح فكرة "عدم فناء Immortalization" الخلايا البشرية بوساطة أنـــزيم التيلوميراز Telomerase.

اقتنع ويست أنه لا بد من وجود طريق واضح يتجنب فيه ندرة البويضات البشرية، والحساسية الأخلاقية لاستعمال تلك البيوض لإنتاج الخلايا الجذعية، وفي الحال جاءته رؤية بويضات العجول Cow eggs، وبالرغم من أن ذلك يبدو وكأنما سنكون هذا المسخ الذي نصفه إنسان والنصف الآخر ثور، ويعيش في متاهات جزيرة كريت. وفي الحقيقة إن وجود خلية بقرية (بويضة) بها نواة خلية بشرية، سيتغلب فيها الجينوم البشري، وستستبدل جميع البروتينات في خلية البقرة ببروتينات بشرية، ولكن باستثناء هام وحيد.

ما حدث فعلاً، أنه كُونت من قبل وصول ويست إلى شركة "تقنيات الخلية المتقدمة" خلايا هجينة من هذا النوع، وانقسمت إحدى هذه الخلايا خمس مرات ووصلت إلى المرحلة التي كونت فيها تجمعاً خلوياً مشابهاً "لكتلة الخلايا الداخلية inner cell mass"، وعند هذه النقطة أوقفت التجربة، وبدى أنه لم تكن هناك النية للتقدم أبعد من ذلك.. وجاء ويست وأعلن عن استمرار التجارب في هذا الخط، حتى يكتشف التقبل الأخلاقي لهذا النوع من الأبحاث **(8)**.

كانت المشاكل التقنية لاستعمال خلايا البقرة من أجل تكوين الخلايا الجذعية المضغية، ربما تضارع في شدتها المشاكل الأخلاقية، فالمتقدرات Mitochondria، وهي عصيات موجودة في سيتوبلازم الخلية، ومسؤولة عن تزويدها بالطاقة، وكأنها البطاريات الخلوية- هذه المتقدرات تختلف باختلاف الكائن الحي- وهي عبارة عن جراثيم أسرتها الخلايا الحيوانية في الدهور السحقية، وأصبحت جزءاً من هذه الخلايا، لها جينومها الصغير الخاص، وتنتج بعض بروتيناتها

الخاصة، إلا أن معظم هذه البروتينات أصبحت تنتج عن طريق جينات موجودة الآن في جينوم نواة الخلية.

بسبب هذا الاعتماد المتبادل والشديد بين المتقدرات والخلية التي تحويها، فإن متقدرات نوع من الكائنات غالباً لا يكون متوافقاً Compatible مع نوع أخر من الكائنات. وفي التجربة التي أجرتها شركة "تقنيات الخلية المتقدمة" استطاعت متقدرات بويضة البقرة أن تدفع الخلايا الهجينة إلى الانقسام عدة مرات، ولكن من المحتمل، أن ظهر في لحظة ما عدم التوافق بين المتقدرات ونواة الخلية مما أدى إلى توقف الانقسام.... فهل لو حقنت متقدرات بشرية في داخل السيتوبلازم هل يمكنها إنقاذ هذه الخلايا الهجينة؟؟ قال ويست بصراحته المعهودة، عن تكوين قطيع من البقر قد هندس وراثياً، بحيث تحتوي خلاياه على متقدرات بشرية تمدها بالطاقة، وأن بويضات هذه البقرات يمكن أن تعمل كحاضنات مثالية لأنوية الخلايا البشرية، ولكن حتى الآن لم يُسمع الكثير عن تقنية برمجة بويضة البقرة، إلا أنه قد تطفو الأنباء على السطح فجأة حينما تفشل التقنيات الأخرى.

الطريقة أو المقاربة الثالثة تتابعها شركة "جيرون Gerone" —وهي الشركة التي كان يعمل بها ويست سابقاً- هي محاولة عزل العوامل الافتراضية من داخل سيتوبلازم البويضة والمسؤولة عن برمجة النواة البالغة المحقونة داخل السيتوبلازم. بدأت شركة جيرون شراكة مع معهد روزالين في اسكتلندا، والتي تمتلك حقوق تقنية نقل نواة دولي. يقول أوكارما Okarma وهو المدير التنفيذي لشركة جيرون "إن الدرس الذي تعلمناه من دولي هو أن نواة الخلية البالغة يمكن برمجتها عن طريق السيتوبلازم، وهدفنا بالشراكة مع روزالين هو أن نتعلم البيولوجية الجزيئية لهذه العملية، من أجل أن نستطيع أن نمنح مقدرة البرمجة التي يمتلكها السيتوبلازم إلى خلايا أخرى غير البويضة" **(9)**.

إذا استطاعت جيرون أن تتعرف على عوامل البرمجة في السيتوبلازم - والتي تمت الإشارة إليها - فسيكون بين يديها أدوات توفر لها قوة غير عادية في التحكم في (طينة) هذا الإنسان. فبأخذ أي خلية عادية من فرد ما، وتعريضها لهذه العوامل، يمكن لشركة جيرون أن تحول نواة الخلية إلى الوراء لتصبح في المرحلة المضغية Embryonic state، ويمكن إنماء هذه الخلايا وربما تخزينها، لتعمل كمخزون لأي نسيج أو عضو حينما يتقدم العمر بهذا الشخص.. وعلى كل حال، لم يتم نشر أي تقدم فعلي في عزل هذه العوامل المفترضة.

تحمل الأبحاث التي تجري على الخلايا الجذعية أمالاً طيبة واسعة، ولكن في نفس الوقت تواجه بحرب ضروس من الناحية الأخلاقية، بسبب الطرق المستعملة في الحصول على الخلايا، وبسبب

الاقتراب من أصل خَلق الكائنات.. إن المعهد القومي للصحة (NIH)- والذي يحصل منه الباحثون على معظم الدعم المادي للأبحاث الطبية الحيوية الأكاديمية- يلتمس دعم الأبحاث على الخلايا من وقت عزلها عن طريق تومسون. إن تومسون نفسه اعتمد على الدعم المادي من المؤسسات الخاصة- مثل جيرون- لأن الكونجرس- عن طريق قانون مؤقت- منع المعهد القومي للصحة NIH من دعم أي أبحاث تقوم على مُضَغ قد تم تدميرها، وقد استطاع هارولد فارموس سنة 1999- وكان حينذاك مديراً للمعهد القومي للصحة (NIH)- أن يحصل على حكم من دائرة الصحة والخدمات البشرية Department of health & human Services يقول: "في الواقع، يُسمح للباحثين أن يجروا تجارب على الخلايا الجذعية المضغية التي عزلها آخرون- مثل تومسون- بأموال غير حكومية.. ولكن الباحثين الذين تدعمهم الحكومة لا يمكن أن يكونوا بأنفسهم الحويصلات الأريمية من عيادات الإخصاب".

هذا الحكم لم يُرض المعارضين للإجهاض ولم يهدئ من ثورتهم، ونظروا إلى هذا الحكم وكأنه محاولة لتجنب الكلمات المعينة التي عبرت عن نية الكونجرس، وبعيداً عن الساحة الأخلاقية، يبدو أن الحكم كان مهتماً بما ترمز إليه السياسية الحكومية بأنها تبدو وكأنما تغفر عن موت المضغ البشرية. وكان علماء الأخلاق غير مرتاحين ببرجماتية هذا الحكم الثقيل، أن تسمح للباحثين أن يستعملوا وفي نفس الوقت لا يكونوا الخلايا الجذعية المضغية، يبدوا وكأنما تقول: إنه مسموح لك أن تستعمل الأغراض المسروقة ما دمت أنت لم تسرقها بنفسك.. وحتى رئيس مجلس المفوضية الاستشارية للأخلاقيات القومية National Bioethics Advisory Commission، وهي هيئة عادة ما تؤيد البحث الطبي، وخاصة أبحاث الخلية الجذعية المضغية، قال إنها فكرة خاطئة أن يُفصَل بين الحصول على هذه الخلايا، والعمل عليها **(10)**.

بالرغم من ذلك استطاع المعهد القومي للصحة أن يتخطى بالحيلة والذكاء قيود الكونجرس على الأبحاث على المضغ البشرية، وفي أغسطس 2000. أصدر أحكاماً تقضي بإعطاء مِنَح للأبحاث على الخلايا الجذعية المضغية. قد يبدو موضوع الخلايا الجذعية المضغية أقل إثارة للجدل من حقيقة النقاش الصاخب في أروقة واشنطن، وبالرغم من الموقف المتصلب الأخلاقي للمؤتمر الدولي للأساقفة الكاثوليكيين، يعتقد بَعض علماء الدين الكاثوليكيين أن الحكم الأخلاقي بالنسبة للمضغة في المراحل الأولى قبل الاغتراس في جدار الرحم غير مؤكد، وبالتالي يسمح للأبحاث أن تجرى عليه. وتقول مارجريت فارلي Margaret Farley وهي أستاذة علم الأخلاقيات المسيحية في جامعة يال: "بالنسبة للمعتقدات الكاثوليكية، يمكن الموافقة، وفي نفس الوقت يمكن معارضة إجراء مثل هذه الأبحاث".

لا توجد مشكلة في استعمال الحويصلات الأريمية في الأبحاث الطبية بالنسبة للمعتقدات اليهودية، ويقول إليوت دورف Elliot N. Dorff وهو حاخام يهودي محافظ، ومؤلف كتاب عن الأخلاقيات في الطب : "إن المضغة في مراحلها الأولى ليس لها أي حقوق شرعية في الفقه اليهودي لأنه لا يوجد لها أي قدرة على التحول إلى كائن كامل خارج الرحم، وبالتالي فالأبحاث الطبية المفيدة على المضغ، يجب أن تشجع بقوة" **(11)**.

وبينما تجرى المحاولات لحل المشاكل التقنية والأخلاقية بالنسبة لإجراء الأبحاث على الخلايا الجذعية المضغية، يظهر في الساحة نوع جديد من البحث على نوع آخر من الخلايا الجذعية.

الخلايا الجذعية البالغة

إن معظم خلايا الجسم بالغة النمو وكاملة التمايز، ومصيرها معروف، يمكن أن ينمو بعضها وينقسم عدة انقسامات قليلة، ولكن في الغالبية العظمى سحبت منها المقدرة على التحول.. هذا الموضوع له أهمية حينما نتكلم عن التحكم في السرطان. يحتاج الأمر إلى خلية واحدة من المائة تريليون خلية الموجودة في الجسم لتتحول إلى خلية ورمية، وفي أي لحظة من عمر إنسان يعيش ثمانين عاماً، لكي يتعرض الجسم كله للخطر... على هذا الأساس ومن أجل مصلحة الجسم، وضعت الخلايا تحت فائض من المكابح التي تمنع النمو المستقل.

ولكن تحتاج أنسجة متعددة في الجسم إلى تجديد نفسها باستمرار.. فكامل الجلد على سبيل المثال، يجدد نفسه كل أسبوعين، حيث تتكون خلايا جديدة من الطبقات الداخلية لتحل محل آلاف الخلايا الميتة والمتساقطة يومياً. كذلك تبلى وتتحطم الخلايا المبطنة للمعدة بسرعة، تحت الظروف الصعبة المحيطة، من الحموضة الزائدة، وهجوم الجراثيم، ومفعول الخمائر المصاحبة لعملية الهضم، وبالتالي تحتاج إلى التجديد المستمر.. من ناحية أخرى يفقد الجسم حوالي بليون خلية حمراء كل يوم، ويحتاج أيضاً أن يعوض هذا الفقدان.

الجلد وجدار المعدة والكريات الحمراء كيف تجدد نفسها؟ يوجد في كل نسيج مصدر معين أو مجموعة خاصة أطلق عليها الخلايا الجذعية البالغة، تجدد الخلايا البالية بخلايا جديدة، وتحافظ هي على أعدادها. هذه الخلايا الجذعية البالغة Adult stem cell أو التي تدعى أحياناً "الخلايا الجذعية النوعية للأنسجة Tissue specific stem cells" تمتلك حيلة خاصة تسمى "الانقسام غير المتناظر Asymmetric division"... حينما تنقسم الخلايا العادية ينتج عنها خليتان متشابهتان تماماً، ولكن في الانقسام غير المتناظر، تنقسم الخلية الجذعية لتعطي خلية بالغة، وخلية

جذعية. تنمو الخلية البالغة إلى النسيج الذي تريد تجديد خلاياه، في حين تبقى الخلية الجذعية كمصدر دائم لتجديد الخلايا البالية.

بسبب هذا النوع من الانقسام اللامتناظر، ستبقى الخلايا الجذعية في حالة تجديد مستمر وتحافظ على أعدادها في الجسم، بعكس الخلايا الجذعية المضغية التي تتلاشى بمجرد تحولها إلى النسيج المراد عمله، تكون الخلايا الجذعية البالغة دائمة الوجود لوقت الحاجة إليها.

يمكن أن تجدد الخلايا الجذعية للدم- (الخلايا الجذعية المكونة للدم hematopoietic stem cell)- مجموعة متعددة من عناصر الدم، من الخلايا الحمراء الحاملة لغازات الدم، إلى الخلايا البيضاء المكونة للجهاز المناعي.

ليس الدم أو الجلد أو المعدة وحدها التي تحتوي على خلايا جذعية.. لقد أصبح الآن من المؤكد- بالرغم من سنوات عديدة من الاعتقاد بعكس ذلك- أن المخ أيضاً يحتوي على خلايا جذعية لتجديد الخلايا البالية، على الأقل في مكانين مهمين من الدماغ، حيث تمد الخلايا الجذعية تياراً متجدداً من الخلايا، إلى البصلة الشمية olfactory bulb، وهو جزء المخ المسؤول عن حاسة الشم، وكذلك إلى "الحُصَين Hippocampus"، وهو العضو الذي يتكون فيه التذكر للصور والأماكن بشكل مبدئي قبل تخزينها في أماكن أخرى.

يوجد أيضاً بعض الدلالات على أن تياراً من الخلايا الجديدة تصل يومياً إلى القشرة المخية، وهي أعلى مستوى في المخ، وموضع الوعي.. يمكن أن يكون هناك صلة وثيقة بين التوصيل اليومي لهذه الخلايا إلى القشرة المخية والذاكرة طويلة الأمد، حيث يوجد طريقة واضحة لتنظيم تتابع الذاكرة الزمني، وهي تخزين ذكريات كل يوم في مجموعة من الخلايا متزامنة مع تواريخ الميلاد **(12)**.

حينما تتكون أنماط جديدة من الخلايا الجذعية البالغة، يبدو أن كل نسيج من أنسجة الجسم يحتفظ بمخزنه الخاص من هذه الخلايا، في مكان ما من هذا النسيج، ومن المفترض أن يكون ذلك هو السبب في أن الجسم الإنساني يحتفظ بقدرة محدودة على التجديد. يستطيع الكبد أن يجدد نسيجه بشكل جزئي، وتستطيع الجروح أن تندمل، والأطفال قبل سن العاشرة يمكن أن ينمو لديهم - في بعض الأحيان - طرف الإصبع المقطوع، إذا كان القطع فوق البرجمة Knuckle الأخيرة.

تشير بعض المعطيات الحديثة أن الخلايا الجذعية البالغة من أنسجة مختلفة، لديها الكثير من الصفات المشتركة. حيث يبدو أن أنماط متعددة تستطيع أن تعمل خارج الأنسجة.. من ناحية أخرى يبدو أن الخلايا الجذعية المصنعة للدم، والتي تسكن في داخل نقي العظام، تستطيع أن

تجدد الخلايا العضلية، ويمكن أن تصنع أيضاً خلايا كبدية جديدة، وتستطيع الخلايا الجذعية في المخ أن تسكن في نقي العظام وتتحول إلى خلايا جذعية مصنعة للدم.

لم تفهم حتى الآن كيفية هذه التحولات، ولكنها تطرح التساؤل عما إذا كانت جميع الخلايا الجذعية لها القدرة على تبادل التحول بينها وبعضها، وأنها تحتاج فقط إلى الإشارة الصحيحة من الخلايا المحيطة بها لتبدأ عملية الإصلاح أو أن تحل محل أي نسيج هي متواجدة فيه.. وتعلق على ذلك كل من إلين فوكس Elaine Fuchs وجوليا سيجر Julia Segre وهما بيولوجيتان من جامعة شيكاغو: "على نحو يثير الدهشة، يبدو أن الخلايا الجذعية حينما تنقل من مكان سكنها، وتجبر على الإقامة في موضع جديد في الجسم، فإنها تسير في وظائف النسيج الجديد، وهذا ما لم نعتقد بإمكانيته سابقاً" **(13)**.

إذا كانت الخلايا الجذعية البالغة تتحول إلى بعضها فعلاً، فسيكون الأمر أكثر يسراً في إيجاد مصادر لهذه الخلايا واستعمالها في معالجة المرضى، فيمكن استخلاص الخلايا الجذعية البالغة من نقي العظام وتستعمل لتجديد خلايا الدماغ أو الكبد.. من ناحية أخرى فإن أحد المصادر السهلة الحصول عليها هي الخلايا الجذعية الموجودة في الجلد، يعرف الآن أنها موجودة في انتفاخ موجود على جريب الشعر تحت الطبقة الظاهرة من الجلد.

بطبيعة الحال، لا تمثل الخلايا الجذعية المأخوذة من المريض أي مشكلة في عدم التوافق المناعي، كما يحدث مع الخلايا المأخوذة من أحد خطوط الخلايا الجذعية المضغية..

أحد الأمثلة على حرية الحركة الساحرة لإحدى الخلايا الجذعية للّحمة المتوسطية mesenchymal stem cell هي مقدرتها على أن يكون لها عدة مصائر مختلفة، اعتماداً على البيئة المحيطة بها. لقد أخذت هذا الاسم لأنها تستطيع أن تبني خلايا عضلية وغضاريف، وعظام، ودهن، وأوتار.. وكلها أنسجة أتت من صفيحة من الخلايا موجودة في بدايات المضغة تسمى اللحمة المتوسطية mesenchyme... تستطيع هذه الخلايا أن تُكوِّن سُدى نقي العظام Stroma of bone marrow، وهو النسيج الذي يعمل كدعامة للخلايا المصنعة للدم، ومن أجل هذا السبب تسمى أيضاً خلايا نقي العظام bone marrow cells".

معظم مصائر الخلايا الجذعية للحمة المتوسطية يمكن أن تُولد أو تقلد خارج الجسم، ببساطة بتأمين الوسط الفيزيائي الصحيح لهذه الخلايا.. لقد وجد الباحثون في شركة إيزوريس للدوائيات- وهي شركة حلت محل شركة أخرى لتعليب سمك التونا في محاذاة شاطئ مرفأ بالتيمور- أن الخلايا الجذعية الخاصة باللحمة المتوسطية التي تنمو على السيراميك تتحول إلى

خلايا مصنعة للعظام، ولكنها إذا وضعت في هلامة، فإنها تُصنِّع غضاريف، وإذا حقنت في مجرى الدم، فإنها ستتخذ نقي العظام سكناً لها وتصنع سُدَى نقي العظام Stroma of bone marrow.

سميت الشركة باسم إله عودة الحياة والخلود عند قدماء المصريين، الإله أوزيريس... وقد أنتجت الشركة- في وقت سابق- منتجاً يستعمل في تجارب سريرية، بتسريب خلايا اللحمة المتوسطية من دم المريض الذي تجرى له عملية غرس لنقي العظام. وتأمل الشركة بأنه ببناء السدى للخلايا المصنعة للدم، فإن ذلك سيتيح فرصة أكبر لبناء الجهاز الدموي بشكل أسرع. لدى أوزيريس أيضاً محضر من الخلايا الجذعية المصنعة للعظام يسمى "أستيوسيل OsteoCel" وهو رهن التجارب السريرية، ويعمل هذا المركب في تجارب الحيوانات على تكوين خلايا مكونة للغضاريف من أجل ترميم المفاصل، وكذلك تكوين خلايا عضلية قلبية من أجل ترميم القلب لضحايا الاحتشاءات القلبية.

من ناحية المبدأ، تستطيع خلايا اللحمة المتوسطية ترميم جميع أنواع النسيج الضام بالجسم مثل العظام، العضلات، الأوتار، الغضاريف، وكلها تكون أكثر عرضة للتخريب مع إطالة العمر أو حدوث الرضوض. وإذا ما عملت هذه الخلايا كما هو مؤمل منها، كما يقول آن ماري موزلي Anne marrie Moseley: "سيأتي الأفراد ذوو الأعمار المتوسطة، قبل أن تحدث التغيرات التنكسية، فيأخذوا غريسة من الخلايا أو الأنسجة، وعندها لن يكون تنكس الأنسجة عاملاً ضمن عوامل الشيخوخة".

لقد كُتب عن التقدم الكبير في استعمال الخلايا الجذعية البالغة، في معالجة أمراض القلب، وهذا تقدم ذو أهمية قصوى، لأن الجسم البشري لا يجدد الخلايا العضلية للقلب، وعلى الناس أن يعيشوا بهذا القلب حتى النهاية. في احتشاء العضلة القلبية حينما ينسد شريان يغذي العضلة القلبية، فإن الخلية العضلية التي تموت بسبب نقص الأكسجين لا تتجدد مرة أخرى، ويصنع القلب ندبة حول النسيج المتموت، وإذا أمكن إنقاذ المريض عن طريق عمل مجازة bypass للشريان المغلق، فإنه سيستمر في النبض ولكن بفعالية أقل من السابق، ولكن إذا أمكن حقن خلايا عضلية جديدة إلى القلب، فربما أمكن إعادة القلب إلى سابق عهده أو أقرب ما يكون إلى ذلك.

في إحدى الدراسات الحديثة، والتي نشرت في أبريل سنة 2001، حصل الباحثون في كلية نيويورك الطبية في فالهالا Valhalla بنيويورك، بالاشتراك مع المعهد القومي للصحة، على خلايا جذعية نقية من نقي العظام للفئران، وكانوا حريصين على انتقاء أكثر الخلايا الجذعية المصنعة للدم بدائية Premitive، وهي الخلايا التي لم تأخذ حتى أولى الخطوات في سلسلة النمو نحو تكوين الخلايا الحمراء أو البيضاء.

حقنت بعد ذلك تلك الخلايا الجذعية المصنعة للدم مباشرة في العضلة القلبية للفأر الذي أُجريت له عملية احتشاء اصطناعية عن طريق ربط أحد شرايين القلب، وكأنما أخذت هذه الخلايا الإشارات المناسبة من الخلايا والبيئة المحيطة، نَمَت الخلايا الجذعية المحقونة إلى أنماط الخلايا الثلاثة التي توجد عادة في النسيج القلبي: الخلايا العضلية للقلب، والخلايا الملساء الموجودة في الشرايين المغذية للقلب، والخلايا المبطنة للأوعية الدموية **(14)**.

وكتب مارك سوسمان Mark Sussman، وهو باحث في العلوم القلبية، في تعليق له في أحد المقالات: "إن ما تتضمنه هذه التجارب له أهمية كبيرة، حيث أن تَلَف العضلة القلبية بعد هجمة قلبية حادة، يحتمل أن تجدد عن طريق خلايا خاصة من نقي العظام" **(15)**.

تتصدر تلك المعلومات أنباء البحث العلمي، لدرجة أنه من الصعب الحكم على مدلولاتها في الوقت الحاضر.. إنها مفاجَئة تامة، تثير الدهشة، وذلك أن تستطيع خلية مكونة للدم hemopoietic cell من التحول وأن تتشكل في صورة نسيج قلبي، بالرغم من وجود مؤشرات أخرى على التنوع العجيب الذي تمتلكه الخلية... وهل يمكن أن يكون نقي العظام هو مكان اختباء الخلايا الجذعية للقلب الذي طالما تم البحث عنه؟... هل العقيدة الراسخة التي ظلت معنا طويلاً بأنه لا يمكن تكوين خلايا جديدة للعضلة القلبية بعد الولادة، هي عقيدة خاطئة؟... وإذا كانت حقيقة تَأتي خلايا قلبية جديدة بشكل منتظم من مكان اختبائها السري، من الخلايا الجذعية لنقي العظام، فلماذا لا تظهر وتعمل هذه الخلايا بعد الهجمات القلبية؟

لقد أظهر تقرير ثان كتبه باحثون من جامعة كولومبيا، كيف أن العضلة القلبية للفئران الذين أُحدثت لهم هجمة قلبية يمكن بُرئها عن طريق نوع جديد من الخلايا الجذعية اكتشفها الباحثون في نقي العظام البشرية، ووجدوا أن دور هذه الخلايا- التي أطلق عليها "الأرومة الوعائية Angioblast"- هو تجديد الخلايا التي تقوم بتكوين الشعيرات الدموية.

إن الخلايا الجذعية أقل إثارة للجهاز المناعي من الخلايا البالغة الأخرى، وهذه الحقيقة مكنت الباحثين من حقن الأرومة الوعائية Angioblast مباشرة في الدورة الدموية للفأر.

لقد وُجد بشكل ملحوظ، أن الخلايا استقرت على الأنسجة المخربة في قلب الفأر، لأن الأنسجة كانت ترسل مواد كيميائية تعلن عن حالة حرجة وأنها في حاجة إلى الأكسجين، عندها استطاعت الأرومات الوعائية Angioblast أن تُكَون أوعية جديدة تمد العضلة القلبية بالأكسجين، وتمنع حتى الندبة Scar التي عادة ما تحدث بعد احتشاء العضلة القلبية **(16)**.

هل يمكن أن تعالج حالات الاحتشاء عن طريق الحقن البسيط للأرومات الوعائية المناسبة في المريض؟ ومن أجل متابعة هذه الفكرة، ينوي أطباء جامعة كولومبيا بدء التجارب السريرية بعد المزيد من التجارب على الفئران حتى يتعرفوا على مدى الفعالية، والجرعة المناسبة.

ثورة الخلية الجذعية

من الواضح أن كلا النوعين: الخلية الجذعية المضغية Embryonic stem cells، والخلية الجذعية البالغة Adult stem cells، يُنبئان بآمال واعدة في علاج طيف واسع من الأمراض، معظمها لا تجد علاجاً شافياً في الوقت الحاضر. لقد حاول المعارضون للإجهاض أن يقولوا أن لا ضرورة لاستعمال الخلايا الجذعية المضغية، إذا أمكن استعمال الخلايا الجذعية البالغة، إلا أن الكثيرين من البيولوجيين يؤمنون بأنه لا بد من الكشف عن مساوئ ومحاسن كلا النوعين من الخلايا، من أجل اختيار النتائج الأحسن في الاستعمال الطبي.

تَعدُ الخلايا الجذعية من كلا النوعين، بفتح مجالات واسعة في العلوم الطبية، إلى جانب الصفات المتأصلة فيها، ونعني بذلك مجال الهندسة الوراثية، والتي فشلت في تحقيق العلاج الجيني حتى الآن.

بمجرد أن تكون الخلايا الجذعية خارج الجسم، وقبل أن تغرز في جسم الإنسان، يمكن معاملتها بطرق عديدة. إذا عانى فرد من مرض وراثي أثر في نسيج معين، فإن الخلية الجذعية لهذا النسيج يمكن معالجتها بالجين السليم. ولكن الجينات غالباً لا تستطيع غرز نفسها بشكل صحيح، إلا أنه بالإمكان إنماء عدد كبير من الخلايا الجذعية خارج الجسم، وبعد التعرف على الخلية النادرة التي استطاع الجين أن يضع نفسه في المكان الصحيح في سلاسل الدنا، يمكن استنسالها cloned.

إن معظم حالات المعالجة الجينية تعتمد على الفيروسات في إدخال الجين السليم إلى داخل خلايا الجسم.. وتعتبر الفيروسات آليات نقل مناسبة، لأنه في أثناء عملية النشوء والتطور، أتقنت بشكل رائع فن الدخول في الخلايا الإنسانية، واختراق النواة ومن ثم دمج مادتها الوراثية في داخل دنا DNA الكروموسومات. في العلاج الجيني، تُنـــزع الجينات الممرضة من أحد الفيروسات وتستبدل بجين له فائدة طبية، وبالرغم من أن الفكرة رائعة في مبدأها، ولكنها قلما نجحت في التطبيق العملي كما هو معلن عنها. فالفيروس لا يغرز الجين الجديد في نفس مكان الجين المعطوب، وبالتالي فالتحكم في عملية الغرز لا يتم في المكان المناسب، والذي عادة يكون في موضع تسلسل خاص من دنا متوضع قبل تسلسل الجين، وهو الذي يتحكم في كيفية ومتى يمكن أن يعَبر هذا الجين.

إحدى المشكلات المستمرة الأخرى للمعالجة الجينية، تتمثل في مقدرة الجهاز المناعي الفائقة في التعرف على الخلايا التي يقطنها أي فيروس، وتدمرها في الحال.. وبالتالي فعلى فرض أن الجين النافع تم غرزه عن طريق الفيروس، تصبح تلك الخلايا محكوم عليها بالهلاك بسبب وجود الفيروس، وبعد حوالي ستة أسابيع ستكون الخلايا التي تم تصحيحها قد دمرت.

توجد طريقة أخرى أفضل يمكن أن تقدمها الخلايا الجذعية في إيصال الجينات المُصححة إلى الجسم، وذلك لأن البيولوجيين يمكنهم غرز الجينات في مجموعة كبيرة من الخلايا الجذعية خارج الجسم، ثم يختاروا خلية واحدة- ربما من ملايين الخلايا- قد تم توضع الجين بشكل صحيح، يمكن بعد ذلك تكوين نسيلة من هذه الخلية، كلها خلايا مصححة جينياً، ويمكن غرسها في المريض الذي يحتاج إليها.

أحد الأشياء الأخرى التي يمكن أن يحققها البيولوجيون في الخلايا الجذعية قبل غرسها في المريض، هو تحويلها إلى خلايا "خالدة immortalized"... إذا أُجري زرع خلايا بالغة في أوساط مناسبة في المختبر، تنقسم حوالي خمسين مرة، ثم تبدأ الخلايا في الهرم، وكأنما سحب منها خيط من الحياة.. هذه المحدودية في عدد مرات الانقسام تسمى "حدود هايفلك Hayflick limit" تبعاً لمكتشفها ليونارد هايفلك Leonard Hayflick من جامعة ستانفورد سنة 1961.

يبدو أن الأساس الفيزيائي لظاهرة "حدود هايفلك" تقع في أطراف الكروموسومات في الخلية، حيث توجد سلسلة من ستة نوكليوتيدات تتكرر آلاف المرات مرة تلو الأخرى، تسمى هذه النهايات "بالقسيمات الطرفية Telomeres" كلما انقسمت الخلية تقطع شدفة من القسيم الطرفي (التيلومير) وبالتالي يصبح أقصر ثم أقصر وحينما يصل إلى طول معين، تفقد الخلية قدرتها على الانقسام وتدخل مرحلة الشيخوخة.

ولكن لا بد أن تكون هناك آلية تتطاول بها هذه القسيمات الطرفية وإلا كانت عند الأطفال أصغر من والديهم وكان النوع البشري ينقرض بتلك الطريقة. يحتوي الجينوم على جين مسؤول عن تصنيع أنـــزيم يسمى التيلوميراز، ووظيفته إطالة القسيم الطرفي (التيلومير) بأن تبني مرة أخرى النوكليوتيدات الستة مرة بعد الأخرى. يكون أنـــزيم التيلوميراز شديد النشاط في الحيوان المنوي والبويضة، حتى تضمن أن جميع خلايا الجسم للوليد يكون لها قسيمات طرفية طويلة، أما الخلايا البالغة فيغلق عمل Switched off جين التيلوميراز نهائياً.

إن أول ما اكتشف جين التيلوميراز البشري كان عام 1997، واقتنص ميشيل ويست مؤسس شركة جيرون، ومن بعد مدير الأبحاث فيها، اقتنص براءة الاختراع.. استطاعت مجموعة

الباحثين في شركة جيرون وجامعة تكساس غرز نسخة من جين التيلوميراز في الخلايا البشرية، وأصبحت الخلايا المحتوية على جين إضافي، على عكس الخلايا المحتوية على الجين المكبوت، في حالة نشاط، واستطاعت أن تنمو، وتنقسم عدداً غير محدود من الانقسامات بحيث تعدت "حدود هايفلك" وهذا ما نشره الباحثون في يناير عام 1998.

إن التغلب على ظاهرة "حدود هايفلك" كان نتيجة باهرة، لأنه أثبت فكرة وجود وسيلة تُحدّ من الانقسام بعد عدد معين في كل خلية بالغة. ولكن ما مدى المغزى السريري لذلك؟

يقول جيري شاي Jerry W. Shay من مجموعة الباحثين في تكساس: "إن ما خلصنا إليه الآن يُمكّننا من أخذ خلايا أي فرد، ونعاملها بطرق خاصة، ونعيد شبابها، ثم نعيدها مرة أخرى إلى المريض وأشار هذا البحث أن تقنية التيلوميراز ستكون ذات فائدة قصوى خاصة لمرضى الحروق، والمرضى الواقعين تحت وطأة فشل الخلايا الهرمة من الانقسام، مثل التنكس العضلي Muscular degeneration، وحينما انتشرت هذه الأنباء، أحدثت هزة عنيفة جعلت أسهم شركة جيرون ترتفع بنسبة 44%.

ولكن أسرع المتشائمون إلى نقد كل الأسباب التي دعت جيرون إلى التفاؤل، وقال هؤلاء إنه بكل تأكيد لم تتكبد عملية النشوء والتطور كل هذا الجهد في تنظيم وهندسة منظومة التيلوميراز فقط من أجل تقصير الحياة.. لا بد أنها خُلقت لتؤدي غرضاً أهم وأنفع من ذلك.. وربما هذا الغرض الواضح أن يكون الخندق الأخير الذي يتحصن فيه الجسم ضد السرطان.

لو أن أي خلية استطاعت أن تتملص من حدودها في حرية الانقسام، وبدأت تنقسم حسب مزاجها، فيمكن أن تنقسم خمسين مرة أو ما يقارب ذلك، وذلك كاف أن يُكَون ورماً صغيراً، وعندها تصطدم بخاصية "حدود هايفلك" حينما يصل التيلومير من القصر على الحد الأدنى. وفي الحقيقة تحتوي معظم الخلايا السرطانية على جين نشيط للتيلوميراز، وهذا يوحي إلى أن إحدى طرق التحكم في الخلية والتي يجب أن تدمر حتى يستمر السرطان في النمو، وإذا ما كانت التيلومير هي عامل مضاد للسرطان، وليست آلية لتحديد العمر، فسيكون الأمر خطيراً جداً إذا أمددنا الخلية بجين تيلوميراز نشيط.

يقول روبرت واينبرج، وهو أحد خبراء علم الوراثة المتعلق بالسرطان في معهد وايت هيد بكامبريدج، ماساشوست: "تريد جيرون منا أن نؤمن أن التيلوميراز هو مفتاح الحياة الأبدية، وأنا لا أعرف إن كان في هذا أي أهمية حقيقية".. ويقول واينبرج أنه لم يصل إلى علمه أن أي

إنسان قد مات بسبب قصر التيلومير، ويشعر بناء على ذلك أنه مهما طالت التيلومير فلن تزيد من عمر البشر.

يوافق علماء جيرون أن الوظيفة الرئيسية للتيلومير هي حماية ضد حدوث السرطان، ولكن يعتقدون في الوقت نفسه أن التيلوميرات قد تأخذ في النقصان في الخلايا في بعض الأحيان، مثل التعرض لشدة غير عادية تستلزم تكاثر الخلايا المتواصل، على سبيل المثال عند مرضى تشمع الكبد، وجد أن الخلايا الكبدية لديها تيلوميرات قصيرة بشكل غير عادي. وربما يكون ذلك أن الحاجة تستدعي الخلايا الكبدية على الانقسام المتواصل بسبب التدمير اليومي لخلايا الكبد بسبب تعاطي الكحول، وهذا ما أدى إلى تناقص التيلوميرات، وعند الوصول إلى هذه المرحلة لا يستطيع الكبد أن يجدد، ويتكون نسيج ليفي بدلاً من النسيج الكبدي. يمكن أن يلعب قصر التيلوميرات أيضاً في أمراض كثيرة أخرى، من ضمنها مرض الإيدز، حيث تستنـــزف الخلايا اللمفاوية التائية بالاعتداء المتواصل عليها بفيروس الإيدز.

يؤمن علماء شركة جيرون بأن هذه الأنسجة يمكن تجديدها وإعادة هيكلتها بإعادة بناء التيلوميرات في هذه الخلايا إلى سابق "شبابها" وربما تكون الوسيلة هي استعمال أنـــزيم التيلوميراز لمرة واحدة حتى تستعاد أطوال التيلوميرات، دون أن نضيف جين التيلوميراز النشيط بشكل دائم، وهذا قد يحرم الخلية من الحماية ضد تدمير السرطان.

يعتقد الكثير من البيولوجيين المتخصصين في الخلية الجذعية، أنهم على حافة إمكانية استعمال هذه الخلايا في طرق طبية هامة. بالنظر إلى الدنا في داخل الجينوم، كما يفعل معظم علماء البيولوجيا الجزيئية، من الصعب التنبؤ بسلوك أي خلية بمفردها، ويقول ماك كاي McKay التابع للمعهد القومي للصحة NIH: حيث أن أحد الملامح الرئيسية للخلايا يتم تجاهلها، وهي أن الجسم مخطط له أن يكون منظومة متكاملة التركيب، فإذا ما وفرت لها المشعرات الضرورية فإنها ستنظم نفسها إلى الأنسجة أو البنيات المناسبة للموضوع الموجودة فيه.

يقول ماك كاي "إنه من الصعب جداً ترجمة المعلومات الموجودة في الجينوم على مستوى الكائن ككل، وذلك عن طريق الوراثيات، ولكن فوق مستوى التعليم المركزي الذي لدينا، فإن الخلايا تكون ذاتية التركيب والتجميع. إن ما يترتب على بيولوجية الخلية شيء مهول جداً، وقد فات معظم ذلك على أجيال من البيولوجيين الذين تدربوا ككيميائيين، لقد كان تدريبنا يتركز بشدة على أن نفكر بشكل مختزل، ومن أجل ذلك كنا معصوبي العينين عن هذه المنظومة".

إن جمال هذه المنظومة – وهي الغابة التي لا يراها البيولوجيون الذين يركزون فقط على ما بها من أشجار– في رأي ماك كاي، هي هذا التواصل والمحادثات بين خلايا الجسم، والتي بناءً عليها تنظم بنياتها ثلاثية الأبعاد وتملي حجم وتوضع كل عضو من أعضاء الجسم. يقول ماك كاي: "يبقى الكبد عضواً ثابت الحجم.. لا بد من إشغال حيز في هذا الفراغ لا يتعداه. إن الحيوانات تتكون في حدود مكان معين، وهو توازن ديناميكي للخلايا عن طريق الإشارات بينها وبعضها. هو مجتمع من الخلايا كلها تتواصل مع بعضها، هي نوع من التناغم الخلوي، وهذا هو السبب أننا إذا وضعنا بعض الخلايا في داخل الحيوانات لا بد أن تصبح ضمن النظام العام للمنظومة التي وضعت فيها.

صرح ماك كاي: "إنني أتوقع أنه في خلال عامين سيتضح هذا الحقل من الأبحاث الخاص بالخلايا الجذعية، وأنه ستضخ فيه الكثير من الإمكانيات – (المادية والبشرية) – وفي غضون خمس إلى عشر سنوات سيكون لها تأثير قوي في المجالات الطبية، ستتأثر الأمراض التي تمثل أسباباً هامة للوفاة.. وبالتالي سيؤثر ذلك على مأمول العمر" **(17)**.

تقول إلين فوكس Elaine Fuchs وجوليا سيرج Julia Serge، وهما باحثتان في بيولوجيا الخلايا الجذعية من جامعة شيكاغو: إن الاحتمالات الكامنة في استخدامات الخلية الجذعية لا نهاية لها، بشرط أن يستطيع الباحثون تعلم كيف يمكنهم توجيه تلك الخلايا لتتمايز في الطريق الذي يرغبون فيه. تشمل هذه الاستخدامات من وجهة نظرهم، تكوين أنماط مختلفة من الخلايا العصبية تفيد في معالجة داء الزهيمر، وأذيات النخاع الشوكي، وداء باركنسون، وكذلك تكوين خلايا العضلة القلبية، لعلاج اضطرابات القلب الوراثية، أو احتشاءات العضلة القلبية، وأيضاً تكوين الخلايا المفرزة للأنسولين لعلاج بعض أنماط الداء السكري، وكذلك تكوين خلايا جذعية للحليمات الجلدية dermal papillae لعلاج بعض حالات الصلع **(18)**، ولا بد أن نعترف هنا أنه ليس شائعاً أن باحثين مميزين وجديين يَعدون بشفاء لأمراض مثل الزهيمر وداء باركنسون، وأمراض القلب، والداء السكري، والصلع وكلها في نفس الحديث.

تُقدم ماري هاينـــز Mary Hynes من شركة جينتيك Genentech قائمة مماثلة حين تقول: "إن الآمال في إطالة العمر، وزيادة التوقعات بصحة أفضل، كلها تكمن وراء الإثارة الهائلة المحيطة بالبحث على الخلايا الجذعية المضغية" وتقول هذه الباحثة إن هذه الخلايا يمكنها تقديم قطع غيار للجهاز القلبي الدوراني، وفي المناعة الذاتية، وداء الزهيمر، وداء باركنسون، أو في الداء السكري، وتخلخل العظام Osteoporosis والسرطان، وأذيات النخاع الشوكي، والعيوب الولادية birth defect" **(19)**.

طب تجديد الأنسجة

يوجد عنصر واحد مفقود في هذا الشعور الطاغي بالفرح حول موضوع الخلايا الجذعية، هو معرفة الإشارات الآتية من الوسط المحيط والذي يلقن الخلايا كيف تتمايز عبر مسارات معينة بعض هذه الإشارات قد سبق معرفته، ولكن حتى يُعرَف المزيد منها، وتُفَك شفرته، فإن البيولوجيين لن يفهموا بشكل كامل اللغة التي تمكن هذا الجسم من هذا التجميع الذاتي وتتحكم فيه.

في هذه النقطة بالذات من المحتمل أن تُبرهن سلسلة الجينوم على مدى فائدتها. إن كلاً من بروتينات الإشارة، وبروتينات المستقبلات التي تتلقى هذه الإشارات، لا بد أن تصدر من الخلايا، وهذه البروتينات المصدرة لها تسلسل خاص بها من الأحماض الأمينية تتعرف عليها آليات فرز البروتينات في الخلية، وكأنما عليها رقم كودي (ومن الجدير بالذكر أن ندرك أن بروتينات المستقبلات لا تصدر كلية خارج الخلايا، ولكنها تبرز جزئياً خارج جدران الخلايا، وبالرغم من ذلك لها نفس الرقم الكودي تماماً مثل بروتينات الإشارة).

يمكن التعرف على سلاسل الدنا التي تُرمز للأرقام الكودية للبروتينات في داخل الجينوم. لقد وجدت شركة سيليرا حسب إعلانها الأولي عن الجينوم البشري، حوالي 1500 من الجينات الخاصة بالإشارة والمستقبلات. وقال ويليام هازلتين، المدير التنفيذي لشركة "علوم الجينوم البشري" أنه استطاع أن يجد 11,000 جين إشارة ومستقبلات باستخدام طريقة EST (سلاسل الشدف المعبرة Expressed Sequence Tags) عن طريق الأسر المباشر Direct Capture للجينات المنتسخة عن طريق الخلية.

وأيما كان الرقم الصحيح، فيبدو أن الطريق أصبح مفتوحاً للكشف عن جهاز التواصل في داخل الجسم، وبشكل خاص هذه المجموعة من بروتينات الإشارة التي توجه الخلية الجذعية إلى مصائرها المختلفة.

يرى السيد هازلتين أن بروتينات الإشارة. والخلايا هما المكونان الرئيسيان للطب التجديدي في المستقبل القريب. حيث أنه لو طُبقت الإشارات الصحيحة على الخلايا الجذعية، وبالتتابع الصحيح، يمكن جعل الخلايا تنمو إلى أي نوع من أنسجة الجسم التي يراد تصنيعها.

لقد قدر هازلتين أنه يوجد حوالي ألفي نمط مختلف من خلايا الجسم، وأن كل نمط من هذه الخلايا قد جاء من الخلايا الجذعية المضغية الأولية عن طريق خمسة إلى عشرة بروتينات إشارة مختلفة، تُنتَج هذه الإشارات عن طريق الخلايا المحيطة كجزء من روتين التجميع الذاتي- Self

assembling الموجود في المضغة، وبالتالي فتتبع أي الجينات تُفتح (تُفعل) في كل خلية عند كل مرحلة من تطور الجين، ربما يمكن معرفة برنامج الإشارات التي تسبب تكوين كل الأعضاء والأنسجة، وكذلك معرفة العلاقات المناسبة التي بينها وبعضها. لقد أسرت شركة هازلتين "علوم الجينوم البشري" نسخاً جينية من أنسجة الجنين في مراحل متتابعة زمنياً على مدى الأسابيع الانثى عشر الأولى من تكوين الجنين. ويقول هازلتين "لقد وجدنا أن 80% من الجينات تبقى كما هي،و20% تتغير" وهذا أحد الأسباب الذي يفسر حصولنا على صورة كاملة عن الجينات البشرية، حيث أن كثيراً من الجينات تعبر عن نفسها في المراحل الأولى من الحياة وليس بعد ذلك.

في حديث لهازلتين حول طب تجديد الأنسجة قال: "للمرة الأولى أصبح بين أيدينا معظم جزيئات الإشارة البروتينية الأساسية، وهذا فجر جديد لأقصى ما انتهى إليه البحث العلمي، إذا تكلل بالنجاح، فسيكون بمقدورنا إعادة بناء، وتكوين أي نسيج أو عضو تقريباً، في الجسم البشري، يكون قد تلف أو مرض. هذا ما أسميه المستقبل الواعد للطب التجديدي" **(20)**.

تُبرز فكرة طب تجديد الأنسجة تساؤلات مبهمة عن إطالة عمر الإنسان. فلو افترضنا أنه أصبح بالإمكان استبدال أو "إعادة شباب" كل عضو حينما يصبح هرماً وغير كفء فمع إمكانية صنع قلب جديد، ورئتين جديدتين، أو كبد جديد، وخاصة من نفس الخلايا الجذعية للفرد نفسه.. عندها نتساءل عن السبب الذي يمكن أن يموت الفرد منه؟ وحتى المخ الذي طالما افترضنا أنه مكون من خلايا لا يمكن استبدالها، وجد أنه يمتلك خلايا جذعية تتجدد بشكل روتيني، على الأقل في مكونين من المخ.. بمعنى آخر، يمكن إضافة المخ إلى القائمة التي يمكن تجديد أجزاء فيه. فماذا بقي إذاً لكي ينفذ؟ هل من الضروري وجود حلقة ضعيفة، أم هل يمكن إبقاء الجسم البشري يستمر إلى ما لا نهاية؟.

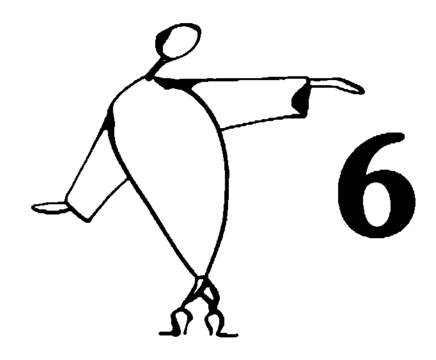
إن طب تجديد الأنسجة لو نجح، يمكن أن يكون له تأثيران. أولاً يمكن أن يزيد مأمول الحياة Life expectancy، ويتيح للمزيد من الناس أن يحصلوا على عمر طبيعي، ولكن في نفس الوقت يتمتعون بصحة جيدة، وثانياً يمكن أن يزيد فترة العمر Life span نفسها.

إن الاحتمال الأول، وهو زيادة مأمول الحياة، يقع كلياً ضمن الهدف المتفق عليه للطب المعاصر، وأما إطالة فترة العمر فهو هدف طموح جداً. يقول أوكارما Okarma المدير التنفيذي لشركة جيرون بكل صرامة– إن طب تجديد الأنسجة لا يشتمل على إطالة العمر البشري "إن كل هدفنا أن نـــزيد من فترة الصحة Health span، وليس فترة العمر Life span، إن كل أملنا أن يعيش أطفالنا أكبر جزء من حياتهم في صحة وعافية. إنني افترض– على الأقل من الناحية النظرية

- أن نأخذ إنساناً ونجدد ونعيد بناء ما تلف منه بوساطة التقنيات الحديثة التي تحدثنا عنها، ولكن هذا فكر يعتبر مبالغ فيه، وأنا لا أستسهل فكرة أن الموضوع سينتهي ببعض الناس المتميزين الذين يستطيعون أن يتحملوا تكلفة تطبيق هذه التقنيات على أنفسهم عدة مرات" **(21)**.

لكن ميشيل ويست مؤسس شركة جيرون، يعتقد أن هدف الطب الحديث يجب أن لا يتوقف عند مسألة مأمول الحياة، ويقول: "إنني آمل أن يمد في فترة العمر نفسها، رغم عدم مقدرتي على القول إلى أي مدى يكون ذلك. إن السيارات لها فترة عمر، ولكنك تستطيع أن تستبدل مكوناتها بأخرى جديدة. ومن الناحية النظرية يمكن مد عمر السيارة إلى ما لا نهاية. ومن أجل التأثير على فترة عمر الإنسان وإطالته بشكل حقيقي، علينا أن نؤثر على الجهاز الدوراني وعلى الجهاز العصبي.. وأظن أن ذلك في حدود الإمكان" **(22)**.

هل يمكن أن تزداد فترة العمر؟ هذا يعتمد على طبيعة عملية الشيخوخة، وعلى عملية النشوء والتطور، إذا ما كانت شكلت فترة العمر بطريقة تجعل من السهل على البيولوجيين التعامل معها.



6

البحث عن الخلود

عُقد حديثاً مؤتمر استثنائي جداً في متحف جامعة بنسلفانيا، وكان موضوع المؤتمر عن الخلود. والذي حض على إقامته، التقدم الملحوظ في إطالة فترة العمر Life span بالنسبة لحيوانات التجارب، واجتمع المؤتمرون ليناقشوا كل التبعات والعواقب التي قد تنتج، إذا أمكن في يوم ما جعل البشر يعيشون عمراً طويلاً.

قال العلماء في هذا الاجتماع: إنه في واقع الأمر، قد اتضح أن فترة العمر ظاهرة تحت سيطرة الوراثة، وبالتالي يتوقعون أنه سيكون بإمكانهم زيادة هذه الفترة، حينما تقع أيديهم على الجينات المسؤولة.

لم يرحب علماء الدين وعلماء الأخلاقيات بهذه الأخبار في جدلهم المفتوح، وقد أطلق الكاهن ريتشارد نيوهوز Richard Neuhaus من المعهد الديني والدراسات الاجتماعية، على البحث عن الخلود: "إنها وثنية، وبعيدة عن المسيحية مدفوعة بالحركات اللاأخلاقية واللاعقلانية، التي خلقتها الحاجة الملحة للتكنولوجيا، مضافاً إلى الخوف المذري من الموت" **(1)**.

لا تلقى فكرة الحياة الأبدية القبول من علماء الأخلاق، وقد صرح ليون كاس Leon R. Kass عالم الأخلاق في العلوم الطبية الحيوية في جامعة شيكاغو: "حتى تجادل وتقول أن الحياة ستكون أفضل بغير الموت، كأنك تقول أن الحياة البشرية ستكون أفضل إذا لم نكن بشراً"... لقد مدح الشخصية البطولية أوديسيوس Odysseus التي وصفها هوميروس، والذي رفض عرضاً بالخلود

من الحورية كاليبسو Calypso، مفضلاً أن يعيش حياة طبيعية مع زوجته المسنة بينيلوب Penelope ويقول كاس: "إن الحياة التي حددها الله، هي نعمة لكل إنسان سواء أدرك ذلك أم لم يدرك".

وجدت آراء كاس الصارمة، صدىً لدى عالم الأخلاق دانيال كالاهان Daniel Callahan من مركز ستنج في نيويورك، والذي عارض- ليس فقط مسألة الخلود- ولكن حتى كل الطب الذي يهدف إلى زيادة مأمول الحياة Life Expectancy، وقال: "لا بد من تقييم كل العروض لزيادة مأمول الحياة في سياق الشك في مبادئ الدين الأساسية، حيث لم يستطع أحد أن يبين أن مأمول الحياة الحالي هو بصورة ما كارثي. إننا لا نقدر أن نقاطع هذه الأبحاث، ولكن يمكن أن نجعلها جديرة بالازدراء من قبل الجماهير".

كدعابة فلسفية، اجتمع المنظمون للمؤتمر، في القاعة المصرية في المتحف، وقرأ المشاركون أبحاثهم وهم واقفون تحت وجه كبير لأبي الهول، ومحاطون بتجهيزات للديانة المصرية المتعلقة بالخلود.. وبعد خمسة آلاف سنة من بناء الأهرام، توصل العلماء أخيراً إلى توقع حقيقي لقدرهم على إطالة الحياة البشرية، وليسمعوا بآذانهم الاتهامات بأنهم وثنيون يبحثون في أشياء غير ملائمة للبشرية. ولو سَمِعَت المومياءات وهي في أكفانها ما يقال حولها، لبكت بكل تأكيد.. والكلمات الوحيدةَ التي جاءت في صالح إطالة العمر، قالها الحاخام نيل جيلمان Neil Gillman من المعهد اللاهوتي للدراسات اليهودية، حيث قال: "إن بإمكاني أن أنتهك حرمة يوم السبت، ويوم التكفير، إذا وقعا في نفس اليوم الذي أستطيع فيه أن أحافظ على الحياة".

منذ عدة سنوات فقط، لم يكن أحد يأبه بالحضور لشيء مضحك لغرابته مثل مناقشة موضوع الخلود.. إن موضوع إعادة الشباب قد رفض أخيراً من قبل العيادات التي كانت تستعمل خلاصات الغدد الحيوانية المختلفة، في الثلاثينيات من القرن العشرين.

كانت الأبحاث في مسائل الشيخوخة موضوعاً ثانوياً، لم يكن يتوقع منه أي تقدم. وبينت الإحصائيات عن الوفيات أنها لا تنحرف عن القاعدة الصارمة التي وضعها بنيامين جومبرتز Benjamin Gompertz الخبير الإنجليزي في شؤون التأمين في سنة 1825. تقول هذه القاعدة أن معدل الوفيات في البشر بعد البلوغ يتضاعف بشكل ثابت كل ثمان سنوات، أي أنه كلما تقدمت بالعمر ازداد احتمال وفاتك.

وجد علماء بيولوجيا النشوء والتطور Evolutionary biologists شرحاً سوداوياً لمسألة الموت، وهو أن الاصطفاء الطبيعي يختار أي جين يساعد الحيوان على الحياة حتى سن الإنجاب، ولكن

ليس بعد ذلك. زيادة على ذلك، تشارك جينات كثيرة في عملية الهرم، لدرجة عدم وجود أي أمل أن نعاكس مفعولها جميعاً... من ناحية أخرى فإن "حدود هايفلك Hayflick limit" وهو الاكتشاف الذي تم في سنة 1961 والذي يبين أن الخلايا البشرية تستطيع في الأوساط المناسبة أن تنقسم خمسين مرة تقريباً قبل أن تموت، كل هذه الأشياء تكاد تؤكد أن الطينة البشرية المكونة للجسم لها عمر محدود.

هذه الأيام، لم تعد كل عوامل التحديد للعمر الباعثة على الاكتئاب صلبة، على ضوء ثلاث معطيات جديدة.. أولاً، أصبح لدى الناس في البلاد المتطورة أعماراً أطول بكثير من ذي قبل، ومن هذه الفئة المسنة، وجد هناك انحراف واضح عن قاعدة جومبرتز السوداوية. ويبدو أنك لو تعديت سناً معينة، حوالي الخامسة والسبعين، فإن فرص الموت تبدأ في التناقص **(2)**..

تزايد مأمول الحياة بشكل متزايد من خمسة وعشرين عاماً في معظم فترات التاريخ البشري، وصل إلى الخمسين في سنة 1900 في معظم البلدان المتطورة، ووصل الآن إلى الثمانين في اليابان وبلاد أخرى.. لقد تضاعف تقريباً عدد الأمريكيين الذين تزيد أعمارهم عن المائة سنة من 37,000 إلى 70,000 في سنة 1990، ويُنتظر أن يبلغ العدد حوالي المليون في سنة 2050 **(3)**، وفي إنجلترا حين اعتادت الملكة أن ترسل برقية تهنئة بعيد الميلاد لكل فرد في المملكة المتحدة تعدى سن المائة عام، أرسلت الملكة 255 بطاقة عيد ميلاد سنة 1952 ولكنها في عام 1996 أرسلت 5218 بطاقة **(4)**.

هذه الزيادة المثيرة في مأمول الحياة التي وصفها أحد الديموغرافيين* "هي أعظم المكتسبات البشرية التي يجب أن تناقش" **(5)**، ومن المفترض أن يكون قد أدى إليها تحسين عوامل الصحة العامة، وظهور المضادات الحيوية، واستعمال بعض المداخلات الطبية، وأخيراً تحسين الغذاء. إن أحد الملامح التي تدعو إلى الدهشة هو أن هذه الزيادة في العمر لا تبدي أي علامة- حتى الآن على الأقل- في أنها ستتوقف عند مستوى معين. تزداد بشكل متنامٍ أيضاً فترة العمر القصوى، فعلى سبيل المثال كانت فترة العمر القصوى للرجال والنساء السويديين عند الموت ترتفع بشكل مستمر في المائة والثلاثين سنة الماضية، والتي احتفظ فيها بسجلات جيدة. يعني هذا أنه من الصعب في الوقت الحاضر أن نقول ما هي حدود مأمول الحياة أو ما هي فترة العمر القصوى للحياة البشرية.

إن أطول فترة عمر مُحقق منها بشكل جيد هي للسيدة جين كالمنت Jeane Calment والتي

---

* الديموغرافي: هو عالم الدراسات الإحصائية السكانية من حيث المواليد والوفيات والزواج والصحة.. الخ

توفيت في 4 أغسطس 1997 عن عمر ناهز 122 سنة وخمسة شهور.. عزت السيدة طول عمرها بسبب الغذاء الغني بزيت الزيتون، وأخذ بعض أقداح النبيذ بشكل دوري، وإجراء الكثير من الرياضة، وأخيراً بسبب روح الفكاهة التي تحبها. أما علماء الوراثة فيميلون إلى الاعتقاد بأنها تحمل بعض الجينات المدهشة. فمن بين سلفها المباشر المكون من 55 فرداً، هناك 24% عاشوا لسن ثمانين عاماً أو أكثر. بالمقارنة مع 2% فقط من مجموعة مشابهة من الناس. ويقول اثنان من الديموغرافيين الفرنسيين، قاما بدراسة سن ووظائف هذه السيدة: "لا بد أن نفترض أن الزيادة غير الطبيعية لفترة عمر السيدة جين كالمنت تعود إلى عوامل وراثية استثنائية، تراكمت بشكل عشوائي في الوضع الإيكولوجي اللائق في القرنين الثامن عشر والتاسع عشر (وبشكل خاص في نطاق المجموعات الاجتماعية للحرفيين والتجار الذين ازدهرت أعمالهم في تلك الحقبة من المدينة **(6)**.

كانت الصفعة الثانية للفكرة التي يحوطها الكآبة والإخفاق والمتعلقة بقاعدة "حدود هايفلك" حول الموت البشري، كتبها أحد الديموغرافيين سنة 1997: "كانت النتيجة الأكثر تكراراً في جميع علم الشيخوخة، هي قاعدة (حدود هايفلك) والتي كانت تظهر بقوة، لدرجة أنها أعطت الشعور العام بأن دراسات طول العمر، ما هي إلا دراسات تتعلق بالحدود، وعملية تناوب بين الحياة والموت **(7)**. بعد سنة واحدة سقطت قاعدة (حدود هايفلك) حينما تعطى الخلية البشرية نسخة نشيطة من جين التيلوميراز- كما أسلفنا ذكره في الفصل السابق- وبرهن ذلك على مقدرة هذه الخلايا على النمو والانقسام لعدد غير محدد من الانقسامات، أكثر من الخمسين مرة التي تكون حدود الانقسام بدون إضافة هذا الجين. وبالرغم من أن الدور الطبيعي لجين التيلوميراز ما زال تحت الدراسة، فإن سقوط نظرية (حدود هايفلك) قوضت الفكرة، بحتمية الموت بسبب ضعف ملازم للخلية الحية.. يمكن للخلايا أن تنمو وأن تنقسم بدون نهاية، وكما يقول البيولوجيون: الخلايا يمكن أن تكون خالدة إذا استطعنا أن نعكس الكبح الطبيعي لمنظومة التيلوميراز.

جاءت صفعة ثالثة لنظرية الموت المحتوم عن طريق مجموعة من التجارب، على بعض الكائنات الحية مثل الدودة المستديرة، وذبابة الفاكهة والفأر، استطاع العلماء أن يجعلوا هذه الكائنات تعيش أكثر بكثير من فترة العمر المعتادة لها، وذلك عن طريق بعض المناورات على جين واحد. أصابت تلك النتيجة علماء النشوء والتطور بالذهول لأن نظريتهم كانت تتنبأ أن فترة الحياة تحددها مجموعة كبيرة من الجينات، وبالتالي لا يجب أن تتأثر بشكل واضح بمجرد تغير في جين واحد. يؤثر كل جين تقريباً، بطريق أو بآخر، على الإخصاب والبقيا Survival عند الحيوانات حتى سن الإنجاب، وتتناغم وظيفة الجينات بشكل جيد في تحديد كل منهما بحيث يستطيع الحيوان أن ينتج أكبر ما يمكن من الذرية. كتبت ليندا بارتردج Linda Partridge وهي

بيولوجية في علم النشوء والتطور في جامعة لندن: "إن كل شيء نعرفه عن عملية الشيخوخة Aging يوحي بأنها أكثر الخلال التي تتحكم فيها جينات عديدة Polygenic، تتأثر الخصوبة والحيوية بجميع الجينات الموجودة في الجينوم، وبالتالي فإن فكرة التداخل الجيني، يجب أن نتعامل معها بكثير من الحيطة والمراوغة" **(8)**.

وكما أن الاصطفاء الطبيعي يكون عديم المقدرة في التخلص من الجينات السيئة التي تعمل في وقت متأخر من العمر، فإن مقدرته ضعيفة أيضاً في تعزيز وتبني الجينات الجيدة التي تعمل في وقت متأخر، وربما يمثل تلك الجينات المجموعة التي تمنع حدوث السرطان، والسبب أن الأفراد الذين يملكون هذه الجينات الجيدة التي تعمل في أواخر العمر، ربما يكون عددهم قليلاً، وأن نسلهم يكون من القلة بحيث يتغلب عليهم كثرة الأفراد المحرومين من هذه الجينات، وبالتالي فإن الاصطفاء الطبيعي لن يملك القوة لترك الجينات الرحيمة لمن بلغوا التسعين من العمر وأن يجعلهم شائعين في المجتمع.

تعتمد قوة الاصطفاء الطبيعي بشدة على مدى المخاطر المحيطة بالحيوان، فإذا كان نوعاً صغيراً غير حصين، ويعيش في غابة ملأى بحيوانات مفترسة، فإن الاصطفاء الطبيعي سيظهر تفضيلاً للجينات التي تساعد النمو السريع والتناسل الوفير.. ولكن إذا كان الحيوان ضخماً ومتوحشاً ويعيش مع عدد كبير من عشيرته، فإن الاصطفاء الطبيعي لن يضع أولوياته في التوالد الوفير، ويكون لديه المقدرة على تجنيد الجينات النافعة في أواخر العمر، مثل تلك التي توفر للقلب قوة كبيرة أو زيادة كفاءة الجهاز المناعي.

تكون معظم الطفرات مضرة، وهذا لا يبعث على التعجب، لأن كل بروتين قد تم اصطفاؤه على مدى ملايين السنين من أجل أن يؤدي وظيفته بشكل دقيق وعلى أكمل وجه. وبالتالي فأي طفرة، يكون مثل التغير العشوائي في آلة دقيقة، يُحتمل أن يُحدث خللاً في وظيفة البروتين بدلا من أن يحسن عمله. على هذا الأساس إذا تصورنا حدوث سيل مستمر من الطفرات السيئة، وتحدث جيلاً بعد جيل في داخل الجينوم، ستغربل وتستبعد الجينات التي تعمل في أوائل العمر لأن أصحابها لن تكون لهم ذرية.. أما الجينات التي يظهر تأثيرها في أواخر العمر فستتراكم، وتحمل عبئاً كبيراً من الأمراض والارتكاسات.

استطاع ويليامز أن يضع تصوراً مغايراً لهذا الموضوع القابض للصدر، فقد لاحظ أن الكثير من الجينات، لها أكثر من تأثير واحد في الجسم (تمثل هذه آلية اقتصادية للطبيعة، حيث أن نفس الجين يمكن أن يستعمل في مراحل مختلفة من العمر لأداء وظائف مختلفة). فلو افترضنا أن جيناً متعدد الأدوار، كان له تأثير مبكر في العمر في صالح الإخصاب، ونفس الجين له مفعول متأخر

في العمر يعزز المرض القلبي الشديد. سيكون الاصطفاء الطبيعي في صالح هذا الجين، لأن الفائدة التي تعود على الإخصاب تفوق الثمن الغالي الذي يدفع من حساب إطالة العمر، وذلك لأن المقياس الوحيد الذي تهتم به نظرية النشوء والتطور هو تعدد أفراد النسل.

إذا كانت نظرية النشوء والتطور حول الشيخوخة صحيحة، فإنها تلقي ضوءاً مثيراً حول طبيعة الموت، فبعيداً عن كونه مصيراً محتوماً، فهو مشروط بأشياء أخرى، هو نهاية عواقب عمليات هامة. الناس تتداعى وتنهار ليس لأن لحومهم وأنسجتهم ضعيفة، ولكن لأن الاصطفاء الطبيعي لم يكن لديه الفرصة لاختيار الجينات التي تحمي الجسم عند الكهولة.

يجب أن توجد سمتان تميزان أي نظرية جديدة، فلا بد أن تشرح شيئاً مثيراً وهاماً، ويجب أن يكون لها نبوءات مستساغة. وينطبق هذا التعريف على نظرية النشوء والتطور في مسألة الشيخوخة. فهي تساعد في شرح فترات العمر واسعة التباين في الأنواع المختلفة من الحيوانات. فالحيوان الصغير غير الحصين مثل الفأر، يقابل مخاطر مميتة من البوم، والثعالب، والتجمد في الليالي قارصة البرد. تعيش الفئران في البراري حوالي أربعة أشهر في المتوسط. في مثل هذه البيئة الخطرة، ستكون مضيعة للموارد إذا خلق فأر عمره مائة شهر، فعندها لن يصل 96% من الفئران إلى هذا العمر، والأكثر منطقية هو أن توجه الطبيعة مجهودها نحو جعل فصيلة الفئران تتكاثر بشكل مبكر، وليس إطالة عمرها. وفي حقيقة الأمر هذا ما فعلته ظاهرة النشوء والتطور عندما شكلت حياة الفئران بحيث تنفق سريعاً، ولكن في نفس الوقت جعلت تناسلها مبكراً جداً، فيكون لها نسل كاف قبل أن يأتي البوم ويؤدي مهامه في القضاء عليها.

من ناحية أخرى فإن الفيل من الضخامة بحيث لا يجد أعداء مفترسين في الطبيعة باستثناء الإنسان طبعاً، فهي لا تتجمد برداً لدرجة الموت في الليالي القارصة البرودة، والحيوانات الكبيرة ترعى صغارها وتحميها، وبالتالي فمن المحاسن وجود تكيف طبيعي في أن أمهات الفيلة تعيش سنوات طويلة بعد إنجاب نسلها.. بجانب ذلك فإن الفيلة حيوانات اجتماعية تُحكَم بوساطة الأنثى وتعتمد المجموعة على خبرتها. كل هذه العوامل مجتمعة تجعل الحياة المديدة شيئاً ثميناً، وفي الواقع تطورت الفيلة لكي يكون لها العمر الأقصى، وهو حوالي سبعين سنة.

ذلك أن مدى العمر للأنواع المختلفة من الحيوانات تتحكم فيه الوراثة، فهو ليس بثابت على الدوام ولكنه يتكيف حسب الظروف. يوجد برهانان هامان على هذه النظرية، أحدهما أظهرته التجربة والآخر بينته الطبيعة.

لقد أجرى مايكل روز سلسلة من التجارب المشهورة على ذبابة الفاكهة، حيث أحدث ما يمكن أن يكون في صالح العمر المديد لبعض هذه الحشرات، إما باختيار الأمهات الأطول عمراً في كل جيل لكي تكون أمهات الجيل التالي، وذلك بتدمير كل البيوض الناتجة من الحشرات تحت سن معينة. بهذه الوسائل استطاع الحصول على فصائل من ذباب فاكهة يكون مدى عمرها ضعفي العمر العادي في المجموعة التي بدأ بها.

كيف حدث هذا؟ من المفترض أن الذبابات التي تمتلك الجينات المفيدة متأخرة المفعول أصبح لديها نسل أكبر عدداً نسبياً، وبالتالي هناك فرصة أكبر لما يمتلكونه من جينات في أن تعبر عن نفسها في الجيل التالي لها. ولقد طال مدى العمر بشكل مثير في عدد من الأجيال. في إحدى التجارب ازداد مدى العمر الوسطي والأقصى للإناث بمقدار 30% بعد خمسة عشر جيلاً فقط من التناسل الاصطفائي، في حين ازداد مدى العمر في الذكور بمقدار 15%.

إحدى التجارب الطبيعية الرائعة التي أثبتت نفس النقطة، أُجريت أو بمعنى أصح اكتشفت من قبل ستيفن أوستاد Steven N. Austad وهو خبير في علوم الشيخوخة في جامعة أيداهود. لقد لاحظ أن حيوانات الأبوسوم* اللائي كان يتصيدها في حقول فنـــزويلا، كانت ضعيفة، لا تستطيع حماية نفسها، ولها أعداء مفترسة كثيرة. تواجه تلك الكائنات الموت المفاجئ بشكل كبير حسب نظرية النشوء والتطور، بحيث أن الاصطفاء الطبيعي لا يصطفي الأفراد الذين تمكنهم جيناتهم من حياة أطول. وبالتالي إذا تناقص معدل الوفيات، ألم يكن من الواجب أن يعيش الأبوسوم لفترة أطول؟.. ومن خلال أمله في أن تستطيع الطبيعة أن تجري التجربة لإثبات هذا السؤال، بدأ أوستاد في البحث عن جزيرة خالية من الأعداء المفترسين للأبوسوم، ولها جو دافئ، وفيها منذ زمن بعيد فصيلة خاصة من حيوانات الأبوسوم، وتكون بعيدة عن البر، حتى لا تستطيع السباحة إلى البر وتبادل الجينات مع فصيلة أخرى. وبعد بحث طويل ودؤوب، استطاع أن يعين حديقة عدن بالنسبة لتلك الحيوانات، وأطلق عليها جزيرة سابيلو، وهي قطعة أرض على شكل الخنجر، وتبعد حوالي خمسة أميال من ساحل جورجيا، ومسكونة بأيائل صغيرة وبثعابين كبيرة ذات أجراس rattlesnakes، والعديد من القراد Ticks وأخيراً حيوانات الأبوسوم.

كانت حيوانات الأبوسوم في جزيرة سابيلو Sapelo تعلم أنها في الجنة، وكانت تنام على الأرض العراء وليس في الحجور، وكانت تمشي بحرية في وضح النهار، وفقد تكيف الخوف

* الأبوسوم: حيوان أمريكي من ذوات الجراب، يتظاهر بالموت حينما يحدق به الخطر.

الذي تعلموه من أسلافهم على الأرض الأصلية. وتماماً كما تنبأت النظرية، بدأت مظاهر الشيخوخة تغشاهم ببطء وعاشوا في المتوسط 25% أطول من الأبوسوم على الأرض الأصلية، وكان أقصى العمر أكبر بـــ 50%. كان النسل اقل بالنسبة لكل حيوان ولكن عدد مرات التناسل كانت أكبر. وحينما فحصت أنسجتهم وجد أن الكولاجين في أوتار الذيل تظهر عليها مظاهر الشيخوخة بشكل أبطأ. وكانت الخلاصة التي توصل إليها أوستاد هي: "بكل الوسائل التي فحصتها، كانت معدلات الوفيات، وشيخوخة الأوتار، وتدني التناسل في حيوانات أبوسوم الجزيرة.. تدلل على أن سيرورة الشيخوخة أبطأ، تماماً كما توقعت النظرية ذلك" **(13)**.

إن المفهوم الضمني لنظرية النشوء والتطور الخاصة بالشيخوخة هي فكرة التناوب بين الخصوبة وبين إطالة العمر. إذا أخذنا في الاعتبار الموارد المحدودة، فإن الحيوان إما أن يستثمر تلك الموارد في وفرة التناسل أو في المحافظة على أنسجته وعلى جهازه المناعي بحيث يستطيع ان يعيش حياة مديدة. لقد شُكل هذا التناوب أو التبادل وراثياً في تاريخ حياة الحيوان. إن الأبوسوم في جزيرة سابيلو يعيشون أطول ولكن لديهم ذرية أقل، أما في الإنسان فإن التبادل قد وصل إليه على المستوى الفيزيولوجي عن طريق هرمون الجنس الذكري – التستسترون- فكما هو معروف من دراسة على سجلات طول العمر لنـــزلاء مصحة جماعية في كانساس، ففي سنة 1960 كان شائعاً عمل إخصاء للأفراد الذين يعانون من إعاقة عقلية في المصحات، فإذا ما قورنوا بزملائهم النـــزلاء غير المخصيين، وجد أن الرجال المخصيين يعيشون على الأقل 15 سنة أطول في المتوسط، وكانت الزيادة في العمر أطول كلما تمت عملية الإخصاء مبكراً **(14)**.

تساعد نظرية النشوء والتطور تفسير اختلاف مدى العمر المشاهد في الأنواع المختلفة في الطبيعة، حيث يتكيف تاريخ حياة كل نوع من الحيوانات حسب الظروف، وتلعب مستويات الخطورة المحيطة دوراً أساسياً. إن الطينة الأساسية التي شكلت جميع الكائنات- ونعني بذلك الخلية- ليست عاملاً مُحَدداً، فستدعم الخلايا فترة الحياة سواء كانت أياماً أو قروناً، بحسب حاجة الكائن.

من وقت الولادة وحتى الموت، تتمتع الدودة المستديرة بحياة طولها من 12- 18 يوماً، ولكن بعض الحيوانات تعيش طويلاً لدرجة أن مدى حياتهم القصوى غير معروف. فليس من الواضح تماماً إذا كانت شقائق النعمان البحرية Sea anemones يغشاها الموت، فقد حُفظت في حاويات لمدة تسعين عاماً دون أن يظهر عليها أي علامات للشيخوخة. من ناحية ثانية يمكن حساب عمر الأصداف البحرية من عدد الحلقات الموجودة على الصدفة سنوياً. نجد أن بعض هذه الأنواع مثل الكواهوج المحيطي (سمك صدفي أمريكي) Ocean quahog والتي كان لدى

بعضها 20 حلقة، وحتى الموسل (بلح البحر وهو ضرب من الرخويات) في المياه العذبة Fresh water mussel يمكن أن يعيش 120 عاماً.

إن أطول الكائنات عمراً – أو على الأقل التي نستطيع تقدير عمرها – هي الأشجار.. يمكن لشجر الخشب الأحمر، وبعض الصنوبريات أن تعيش من 300– 1500 سنة، وأكثر الأشجار عمراً كما نعرف هي نوع من شجر الصنوبر الشوكي Bristlecone والذي قد يصل عمره إلى 5000 سنة، وذلك بعَد حلقات النمو السنوية **(15)**.

هل تعوق نظرية الشيخوخة احتمال إطالة عمر الإنسان؟ يبدو أن الجواب بالنفي.. حيث لا يتوقع علماء بيولوجيا النشوء والتطور أن ذلك سيحدث، وذلك لمشاركة الكثير من الجينات، وحتى لو حدث بطريقة ما إمكانية إطالة مدى العمر، فيتوقع حدوث نوع خطير من التبادل يظهر على شكل نقص حاد في الخصوبة، ولكن أقل ما يفكر فيه هؤلاء العلماء أن مدى العمر ليس شيئاً ثابتاً، وأن خيط الحياة يمكن إطالته ولو حتى من الناحية النظرية.

يقول السيد روز: "لا توجد حدود ثابتة لعمر أي كائن بعينه، وأن الشيخوخة من ناحية النشوء والتطور يمكن التحكم فيها، وبالتالي يمكن التعامل معها وراثياً أو من ناحية الكيمياء الحيوية كذلك" **(16)**.

لقد وصل جاي أولشانسكي، وهو ديموغرافي من جامعة شيكاغو، إلى نفس الخلاصة: "إذا كانت الشيخوخة في حقيقة الأمر هي نتيجة إهمال من ظاهرة النشوء والتطور أكثر منها حالة مقصودة من تلك الظاهرة، في هذه الحالة، يوجد كل ما يجعلنا نتفاءل بأن الشيخوخة عملية يمكن تعديلها، وهذا الموضوع يتضمن في داخله أهمية كبرى لكبار السن" **(17)**.

يكفي هذا القدر بالنسبة للنظرية، والآن ماذا يمكن للباحثين أن يفعلوا من الناحية العملية حول إطالة العمر؟ يوجد نوعان من التداخلات والتي يمكن أن تطيل من مدى العمر، بالرغم من أنهما لم يجربا إلا على حيوانات التجارب، أحدهما هو نوع التغذية، والثاني هي بعض المناورات الجينية.

عجائب تحديد الحريرات (الكالوريات) في الغذاء

بدأت تجارب التغذية في سنة 1930، وشملت إطعام الفئران والجرذان بقوت يحتوي على حريرات أقل ب 30% عن الكمية التي يأكلونها إذا تركوا على حريتهم. هذا النمط من التغذية لا يعتبر

سوء تغذية malnutrition، لأنه يحتوي على كل الفيتامينات والعناصر الغذائية الضرورية الأخرى.. ولكن نقص في الحريرات فقط. كان التأثير على مدى العمر مذهلاً، إن متوسط العمر بالنسبة للفأر الأبيض هو 23 شهراً، ولكن إذا وضع هذا الفأر طول عمره على تغذية محدودة الحريرات، فإن مدى العمر يزداد إلى 33 شهراً، أي زيادة بمقدار 43%.

لقد أجرى ريتشارد ويندروج Richard Weindruch من جامعة ويسكنسون الكثير من مثل تجارب التغذية هذه، ووجد انه حتى إذا لم يبدأ بتحديد كمية الحريرات في الغذاء إلا في أوائل أواسط العمر، فإن أقصى مدى العمر سيزداد بمقدار 10 –20% **(18)**.

تزن الحيوانات التي توضع على هذه الحمية الغذائية في العادة ثلثي أو حتى نصف وزن الحيوانات التي توضع على تغذية طبيعية، ولكن صحتها تكون رائعة، ويكون لديها جهاز مناعي أفضل، وبطريقة ما يتأجل حدوث الأمراض التي تقع في نهايات العمر، وخاصة السرطان.

ولكن هناك وجه آخر للعملة، فكما توقع علماء بيولوجيا النشوء والتطور تماماً، فإن عملية الخصوبة تضعف، يتأخر البلوغ عند الفئران والجرذان بإنقاص حريرات القوت. والجرذان البالغة تكون أقل نسلاً، وبالنسبة للفئران تتوقف عن الإنجاب تماماً. إن كفاءتها الداروينية تنقص إلى الصفر.

عبر بعض البيولوجيين عن شكوكهم في تجارب التغذية هذه، ويقولون أن حيوانات التجارب لديها فرط وزن إذا ما قورنت بفئران البراري، وربما يجعلها تحديد الحريرات في الطعام أكثر صحة، ببساطة يدفعها إلى طعام مشابه لهذا المتوفر في البراري، ولكن يبدو هذا الجدل قد انتهى في صالح فكرة تحديد الغذاء من أجل إطالة مدى العمر في القوارض، وهذا يطرح التساؤل، لماذا يحدث ذلك؟ وإذا ما كان بالإمكان تطبيق ذلك على البشر.

إن استراتيجية ما يحدث في غاية البساطة، ففي الزمن الصعب، وحينما يكون القوت نادراً، فإن الطبيعة تؤجل التناسل وتُحول كل موارد الجسم الغذائية إلى الأنسجة حتى تتخطى مرحلة المجاعة. حينما يقل الغذاء نجد أن الدودة المستديرة، والتي في العادة تعيش 2-3 أسابيع، تتحول إلى يرقة سميكة الجلد، وتستطيع أن تعيش في هذه الحالة إلى عدة شهور كثيرة، وربما يمثل استجابة الفئران والجرذان لتحديد الحريرات استراتيجية مماثلة.

هل البشر لديهم نفس هذه الاستجابة وأنها مبرمجة في جيناتهم؟ لكي يدرس هذا التساؤل في الثديات، قام جورج روث George S. Roth من المعهد القومي لدراسات الشيخوخة، بإجراء تحديد للحريرات في الغذاء على القردة منذ 1987، كما تمت دراسات أخرى مماثلة في جامعة

ويسكنسون. ولكن لأن عمر القردة في الأسر، عادة ما يكون طويلاً، فإن النتائج الأكيدة لم تظهر بعد. إلا أن الدلالات حتى الآن مشجعة وواعدة. حتى سبتمبر سنة 2000 كان هناك عدد أقل من الوفيات في القردة التي حددت لها الحريرات بمقدار 30%، بالمقارنة مع القردة التي وضعت على الغذاء الطبيعي، ولكن هذا الفرق- على كل حال- لم يعد ذا دلالة إحصائية معتبرة، ولكن كما يقول روث، تطور لدى القردة- على الغذاء المحدد- ما يشير بأنهم أصبحوا أكثر مقاومة للإصابة بالداء السكري وأمراض القلب **(19)**.

حتى لو أمكن إظهار أن القردة حصلوا على نفس الأثر من إطالة العمر مثل الفئران والجرذان، فإن ذلك يوحي إمكانية إطالة العمر عند البشر أيضاً، ولكن من المحتمل أن عدداً قليلاً من الناس هم الذين سيستفيدون. إن اتباع غذاء محدد من الحريرات يكون بالغ الصعوبة، وإن نصف المجتمع الأمريكي يعاني من زيادة الوزن، و 19% من هؤلاء يعانون من السمنة الحقيقية. وبرغم تأثير ذلك على الصحة العامة، وعلى مدى العمر، فلا يوجد التصميم ولا المقدرة لدى الكثيرين منهم لتناول غذاء قد انتقصت حريراته بمقدار 30% عن الطبيعي، ويشعر معظمهم أن الجوع يخنقهم كلما خطوا خطوة واحدة أمام أرفف الطعام في السوبر ماركت.

ولكن ماذا يحدث لو وجدت الطريقة التي نستطيع فيها إطالة العمر بمقدار 40%، وفي نفس الوقت لا نشعر بآلام الجوع؟ ماذا يحدث لو كان بالإمكان أخذ مجرد حبة لزيادة مدى العمر دون التفكير في مسألة تحديد الحريرات؟ هذه الحبة تعمل بالنسبة للبشر ما يفعله تحديد الحريرات بالنسبة للقوارض، ويمكن أن يكون لذلك تأثير اجتماعي هائل.. 40% زيادة في مدى العمر يمكن أن تطيل عمر الإنسان في البلدان المتطورة إلى سن 112 سنة، والحد الأقصى لهذا المدى يكون 168 سنة.

ليس هذا توقعاً مبالغاً فيه، حيث أن البيولوجيين أثناء سبرهم للجينات التي تقدح عملية الشيخوخة في حيوانات التجارب، فإنهم ربما يقتربون من الجينات التي تعمل على التبادل بين الإخصاب وإطالة مدى الحياة.

ويندروج Weindrouch وزميل له يدعى توماس برولا Thomas Prolla من جامعة ويسكنسون، استطاعا أن يحصلا على نظرة فاحصة في طبيعة الشيخوخة على مستوى الخلية. وفيما يمكن أن يكون أول تطبيق عملي للمعطيات الجينومية في مجال الشيخوخة، استخدم العالمان رقيقة للجينات المعبرة Gene expression chip من شركة Affymetrix برمجت بعدد مقداره 6000 جين من الفأر عُرفت وظائفها. يحتوي جينوم الفأر على حوالي 30,000 جين وبالتالي فهذه الرقيقة تحمل عينة كبيرة من الجينات العاملة في جينوم الفأر.

صممت رقائق الجينات المعبرة لكي تشير إلى متى ينفتح عمل Switched on أي من الجينات المحتوية عليها في الخلية التي يجرى عليها الفحص، بجانب ذلك تستطيع هذه الرقائق أيضاً أن تقيس مقدار نشاط الجين الذي فُعل في الخلية. لقد نظر وندروخ وبرولا أولاً إلى خلايا عضلية من فئران هرمة، ثم قارناها مع خلايا عضلية أخذت من فئران موضوعة على غذاء حددت حريراته.

أحد الحقائق المثيرة التي شوهدت في خلايا الفئران الطبيعية، هو أن عدداً قليلاً من الجينات قد غيرت في طرازها حينما هرمت هذه الفئران. وهذا تعارض واضح مع نظرية النشوء والتطور بالنسبة للشيخوخة، في أن عدداً كبيراً من الجينات لا بد أن تتغير مع حدوث الشيخوخة. لقد وجد أن أقل من واحد بالمائة من الجينات المفحوصة أصبحت أكثر نشاطاً بشكل واضح في الخلايا العضلية للفئران الهرمة، والتي عمرها في حينه كان ثلاثين شهراً، وفي نفس الوقت أقل من 1% من هذه الجينات أصبح أقل نشاطاً.

كانت الجينات الأكثر نشاطاً هي المسؤولة عن عمليات ترميم الأنسجة، أما الجينات التي قلْ نشاطها فشملت بعض الجينات الخاصة باستقلاب الطاقة.

إلا أن كل هذه التغيرات إما كانت غائبة أو في حدودها الدنيا في الفئران البالغ عمرها ثلاثين شهراً، والتي كانت موضوعة على الغذاء المحدد الحريرات، هذا ما جعل وندروخ وبرولا يستخلصان الآتي: "على المستوى الجزيئي، يبدو أن الفئران التي حددت الحريرات في غذائها تكون أكثر شباباً من الناحية البيولوجية عن تلك التي تتناول غذاء طبيعياً" **(20)**.

يعتقد هذان العالمان أن رقائق الجينات المعبرة، توفر لأول مرة طريقة لحساب مقدار الشيخوخة في الأنسجة على المستوى الخلوي. يمكن للرقيقة المبرمجة البشرية أن تعطي العمر البيولوجي Biological age كصفة مميزة عن العمر الزمني Chronological age، ويقول ويندروخ: "إن هدفنا أن نتمكن من قياس العمر البيولوجي للفرد من مجرد نقطة دم تؤخذ منه" **(21)**.

يؤمن ويندروخ وبرولا أن طراز التغيرات الجينية التي شاهداها بين مجموعة الفئران التي تتغذى على طعام طبيعي والمجموعة التي حددت حريراتها، تتماشى تماماً مع فكرة أساسية حول آلية الشيخوخة، ولها علاقة بالخلل الذي يحدث في الأنسجة، والناتج عن خلل في استقلاب الطاقة.

إن السكر هو المصدر الرئيسي للطاقة في الخلية، ويحدث ذلك عن طريق انتزاع ذرات الهيدروجين من الغلوكوز لتتحد مع الأكسجين وتكون جزيء الماء. إن جزيء الأكسجين - بالرغم من ألفته للأنسجة - يعتبر مادة كيميائية لها خطورتها، وخاصة إذا كان في حالة

نشيطة. حيث يتحد مع جزيئات أخرى في داخل الخلية، مكوناً مواد كيميائية نشيطة يطلق عليها "الجذور الحرة Free radicals"... تعبث هذه الجذور بشكل فوضوي داخل الخلية – وكأنما تتحول إلى ثور هائج دخل محل بيع الأدوات المنـــزلية الصينية – وتهاجم البروتينات أو الدنا. يطلق على الأذى الذي تحدثه الجذور الحرة "الأكسدة المدمرة Oxidative damage" وللأسف فهي أحد التأثيرات الجانبية التي تنتج من الحصول على الطاقة من أكسدة الغلوكوز.

إن إحدى النظريات التي تشرح آلية الشيخوخة، تفيد بأنها تحدث بسبب التراكم البطيء للدمار الذي تحدثه "الأكسدة المدمرة" وتَدعي النظرية أن تحديد الحريرات في الغذاء يطيل العمر بسبب نقص كمية الغلوكوز التي تحرق في داخل الخلايا، ويصبح عبء الأكسدة المدمرة أقل وطءً. إن التغيرات التي شاهدها ويندروخ المتعلقة بتغير تعبير الجين تكون متوافقة في العادة مع فكرة أن الخلايا في الفئران التي تشيخ تجعلها بشكل ما تتحمل عبءً أكبر من الأكسدة المدمرة، عن الخلايا في الفئران التي توضع على حمية غذائية.

المناورات الجينية في موضوع إطالة مدى العمر

توجد مقاربة مختلفة تماماً لدراسة الشيخوخة عن طريق المناورات الجينية في الكائنات الحية المستعملة في التجارب المخبرية، وخاصة الدودة المستديرة، وذبابة الفاكهة، والفئران. إن إطالة العمر التي تحققت عن طريق هذه المقاربة أكثر إثارة عما شوهد في تجارب تحديد الحريرات. يمكن تغيير عدة جينات لنحصل في النهاية على مضاعفة مدى العمر للدودة المستديرة، كما أن طفرة مزدوجة في جين خاص أمكنها إطالة مدى العمر إلى ستة أضعاف، ولكن كانت الديدان في هذه الحالة بليدة وكسولة.

من اجل المقارنة، إذا أطلنا مدى العمر للناس في البلدان المتطورة ستة أضعاف فهذا يعني مأمول حياة مقداره 480 عاماً، ويكون المجال الأقصى للعمر 720 سنة أي اقل بحوالي 249 سنة من سيدنا نوح Methuselah.

من الصعب حالياً التوفيق بين المناورات الجينية ونظرية الشيخوخة التي طرحها علماء بيولوجيا النشوء والتطور. تفترض هذه النظرية القوية- كما سبق وذكرنا- أن جميع جينات الجسم قد كُيفت كي توفر نشاطاً وصحة وفيرة في مرحلة الشباب، وبالتالي تؤدي إلى تناسل ناجح، ولكن الاصطفاء الطبيعي يُقلل تدريجياً المقدرة على تنسيق جينات صحيحة وقوية بعد سن التناسل ورعاية الوالدين لنسلهما. وهكذا تتوقع هذه النظرية أنه لا يوجد جين بمفرده يمكنه أن يؤثر على

مدى العمر، والسبب أن كل جين تقريباً يستبعد بشكل متنامٍ من لعب دوره مع التقدم في العمر.

تقول لندا بارتردج Linda Partridge: "عن إنقاص معدل سرعة حدوث الشيخوخة بسبب جين واحد، يتعارض بشكل مثير مع كل تنبؤات نظرية النشوء والتطور، كما أن فكرة الحصول على شيء بدون مقابل- مثل وضع جين حتى يتضاعف مقدار مدى الحياة- ينتهك فكرة التناوب التي ترتكز عليها نظرية النشوء والتطور. وتعتقد بارتريدج أن الباحثين فشلوا في ملاحظة انحدار الخصوبة في الحيوانات التي طال عمرها، وأن الزيادة التي حدثت في مدى العمر كانت فقط بسبب الظروف الخاصة في المختبر، وليس في البراري، وهو المكان الأصلي الخاص بنمو وتطور هذه الحيوانات" **(22)**.

يقول عالم بيولوجيا النشوء والتطور جورج وليامز: "إن الناس الذين يعتقدون أنهم سيجدون أي نوع من إكسير الحياة والشباب، سواء كان ذلك على المستوى الجزيئي، أو أي مستوى آخر، لن يصادفهم النجاح. لا بد أن نبحث عن عمليات التناوب. إن السبب الذي ربما يجعل الجين يمد في الحياة، ربما يفعل أشياء أخرى مؤذية. إن النشوء والتطور قد جعلت توزيع الجينات على مدى العمر اقرب ما تكون إلى الكمال، فإذا كان هناك بعض الجينات النادرة التي تؤخر الهرم، فسيكون لها تأثيرات أخرى لا تستحق الحصول على هذه الفائدة، فإذا أجعت الفئران فسيكون عمرها أطول ولكنها لن تتناسل" **(23)**.

لكن يعتقد بعض البيولوجيين الذين يعملون على الدودة المستديرة- وعلى خلاف تام مع نظرية النشوء والتطور- أن مدى عمر الدودة يقع تحت التحكم المباشر للوراثة. وبشكل مماثل تماماً لما يحدث بالنسبة للبلوغ، حيث يحدث عند مرحلة معينة جداً من دورة الحياة، فإن الهرم الذي يحدث في الدودة ما هو إلا جزء من دورة الحياة، وأنه تحت التحكم المباشر للوراثة. ففي حالة الدودة المستديرة يظن البيولوجيون في وجود هرمون هو الذي يحرض مرحلة حيوية الشباب وأن هذا الهرمون في مرحلة ما يغلق عن العمل Switched off، مما يجعل الدودة تدخل في مرحلة الانحدار الشيخوخي النهائي.

لقد كتبت سنثياكينون Synthia Kenyon من جامعة كاليفورنيا، بسان فرانسيسكو، مقالاً تقول فيه: "غالباً ما يُفترض أن الشيخوخة هي نتاج عملية لا مناص عنها من الهدم والتفسخ.. إلا أن هناك من الأسباب ما يجعلنا نعتقد أن عملية الشيخوخة هو تنظيم فاعل ونشيط" **(24)**.

يؤمن عالم بيولوجيا آخر يدرس الدودة المستديرة، يدعى جاري روفكون Gary Ruvkun من المدرسة الطبية بهارفارد، أن موت الدودة المستديرة حَدَثٌ مبرمج وراثياً، وأنه استطاع أن يعين موضع المكان الذي يقدح حدوث الشيخوخة، في خلايا مخ الدودة. تشمل الآلية تَدخّل الأنسولين واستقلاب الطاقة، وهذه الصفات الأساسية للخلايا الحيوانية جعلت روفكون يعتقد أن جميع الحيوانات- بما في ذلك البشر أيضاً- ربما يتحكمون في مدى العمر بنفس الطريقة، ويقول روفكون: "إن البلوغ Puberty، وسن اليأس menopause، كلاهما ينشآن من الجهاز العصبي المركزي، ونحن نعتقد أن الموت أيضاً ربما يكون مصدره الجهاز العصبي المركزي"..

إذا كان الأمر كذلك، فقد يكون لذلك تبعات هامة وكبيرة، لأنه ربما أمكن التحكم في الهرم والشيخوخة عن طريق الهرمونات، تماماً كتحكمنا في أعراض وعلامات سن اليأس. يوجد مغروزاً في غشاء خلايا الدودة مستقبلات بروتينية تستجيب هرمون مكافئ للأنسولين، وحينما تستشعر المستقبلات هذا الهرمون، ترسل إشارة إلى نواة الخلية مفعلة الجينات المسؤولة عن تصنيع الأنــزيمات التي تستقلب الغلوكوز. هذه هي الطريقة التي يتحكم فيها مكافئ الأنسولين في تكوين الطاقة في الدودة.

يستطيع البيولوجيون أن يجعلوا الدودة المستديرة تعيش مرتين أو ثلاث مرات عمرها الاعتيادي، بوساطة تخريب الجين الذي يصنع مستقبلة الأنسولين، أو جين آخر هو المسؤول عن إرسال الإشارة من المستقبلة إلى النواة. ويُعتقد أن الدودة تعيش عمراً أطول لأن خلاياها قد جعلت صماء تجاه الأنسولين، وبالتالي تحرق الغلوكوز ببطء أشد، وتتكون جذور حرة أقل، وبالتالي تقل الأكسدة التدميرية لأجزائها. هذه هي نفس نظرية الأكسدة التدميرية التي قُدمت لشرح السبب الذي يجعل الفئران تعيش عمراً أطول على غذاء محدود الحريرات.

وما يعضد نظرية الأكسدة التدميرية، أن الدودة المستديرة لها إنــزيم خاص يدعى كاتالاز Catalase، من واجبه أن يخلص الدودة من الجذور الحرة. يُفعل جين الكاتالاز حينما تشعر يرقات الدودة بأن هناك نقصاً في الغذاء- (أو يقاسمها العيشة عدد كبير جداً من اليرقات)- وتدخل في مرحلة طويلة مما يشبه البيات Semi-hybernation، ويبدو أن الكاتالاز يحمي خلاياها من الأكسدة التدميرية أثناء مرحلة البيات الطويلة.

لقد وجد مارتن شالفي Martin Chalfie وهو عالم في بيولوجيا الديدان من جامعة كولومبيا، أنه إذا خرب جين الكاتالاز، فإن اليرقات في مرحلة البيات لا تعيش أطول من الديدان العادية **(25)**، ووجد الباحثون الذين يستعملون كيماويات ذات مفعول مشابه للكاتالاز أنها تزيد من مدى

عمر الدودة بحوالي 44%، وهذه هي المرة الأولى التي يزداد فيها مدى العمر عن طريق مادة كيميائية وليس عن طريق المناورات البنيوية **(26)**.

لقد طور روفكن فكرته المثيرة، أن الأكسدة التدميرية لا يمكن أن تكون هي الآلية المحدثة لحالة الهرم التي تصيب الجسم، سواء كان ذلك في الدودة أو الفأر أو الإنسان، لأنها لو كانت كذلك لتداعت أنسجة الجسم في أوقات مختلفة، اعتماداً على مقدار البناء والهدم Wear & Tear الخاص بكل نسيج أثناء الحياة، في حين أننا نجد في واقع الحال تداعي الأنسجة يتم كله تقريباً في وقت واحد. وبالتالي فهل تقوم عملية الأكسدة بتفعيل آليات الشيخوخة عن طريق عملية مركزية، ربما عن طريق تخريب بعض الخلايا العصبية التي ربما تفرز هرموناً للحيوية والشباب؟.

تمثل الديدان المستديرة كائنات رائعة ومدهشة لدراسة مدى العمر، والسبب في ذلك قصر عمرها الطبيعي لأقل من ثلاثة أسابيع. وصحيح أن الفئران ربما تتشابه مع البشر، ولكنها تعيش سنتين في المختبر، وبالتالي فإن تجارب إطالة العمر ستجعلها بالطبع تعيش فترة أطول. من ناحية أخرى فإنه من السهل التعامل، ومناطرة جينات الدودة لأن الأرضية الوراثية قد عُمِل عليها من قبَل علماء الوراثة، ومنذ سنة 1998 تم الحصول على سلسلة جينوم الدودة. أخذ روفكن فصيلة من الديدان التي أمكن إطالة عمرها بسبب إيقاف عمل جين مستقبلة الإنسولين، وعن طريق حيلة جينية ذكية استطاع أن يعيد عمل هذا الجين في أنسجة معينة. أعيد تشغيل الجين في بعض الديدان في النسيج العضلي، وفي بعض الديدان الأخرى في الأمعاء، وبعضها شُغل مرة أخرى في الخلايا العصبية. وجد روفكن أن الديدان التي أعيد تشغيل جين مستقبلة الأنسولين في خلاياه العصبية، هي وحدها التي عادت واكتسبت العمر الطبيعي القصير **(27)**.

أثبتت هذه المعطيات الفكرة التي تقول بأن الخلايا العصبية تُنتِج عاملاً ما يمكن أن يحافظ على حيوية وشباب الدودة، وأن منع عملية الأكسدة التدميرية في هذه الخلايا المعينة هو السبب في إطالة عمر الدودة، حينما يحدث خلل في جين مستقبلة الإنسولين. ولكن حتى نبرهن على هذه الفكرة لا بد من استخلاص هرمون الشباب المفترض ومن ثم إجراء التجارب عليه.

قام ليونارد جارنتي Leonard Guarente بإحدى المحاولات الأخرى المدهشة لتفحص الآلية الجينية للشيخوخة، وهو باحث يعمل في مختبر روفكن بمعهد التكنولوجيا في ماساشوست. لقد قرر ليونارد في سنة 1991 أن يدرس الأسس الوراثية للشيخوخة في خلايا الخميرة Yeast، وهي إحدى الكائنات الحية المخبرية المعيارية، والتي عن طريقها تم التعرف على مظاهر أساسية للخلية الحية. ومن أجل دراسة الجينات التي تؤثر على إطالة العمر، كان عليه أن يجد فصيلة من الخميرة يكون عمرها أطول من العادة.

بعد عمل دؤوب لمدة أربع سنوات، بَيّن بتحاليل مستفيضة أن العمر المديد لهذه الفصيلة كان بسبب جين مسؤول عن صنع بروتين يوقف تشغيل جينات أخرى. وحينما غرز نسخاً من هذا الجين الموقف Silencing، في فصائل من الخميرة لها عمر طبيعي، عاشت هذه الفصائل لمدة أطول، وحينما خرب الجين الموقف، ماتت خلايا الخميرة قبل أوانها.

يعتبر إيقاف الجينات عن العمل Silenced، أحد الأنشطة الهامة في الخلايا، لأن الفوضى قد تَعُم إذا شُغلت Switched جميع الجينات الموجودة في جينوم الخلية. ولكن ما هي علاقة كل ذلك بالشيخوخة؟... بينما كان يدرس طريقة عمل البروتينات الموقفة لعمل الجينات، اكتشف جارانتي عن طريق الصدفة، أنها تحتاج مادة كيميائية مهمة، تستعملها الخلية أيضاً كوسيط في استقلاب الغلوكوز.. أوحى له ذلك في الحال باحتمال وجود علاقة بين ظاهرة تحديد الحريرات وإطالة العمر، ويبدو أنه حينما تحطم الخلايا الغلوكوز، تستغل جميع مخزون هذا الوسيط الكيميائي، وبالتالي لا تستطيع البروتينات الموقفة لعمل الجينات، أن تعمل بشكل كامل، ولكن إذا كانت كمية الغلوكوز ضئيلة، كما يحدث في تحديد الحريرات في الغذاء، ستتحرر المادة الوسيطة بكميات كافية لاستعمال البروتينات الموقفة لعمل الجينات، وبالتالي تمارس مفعولها في إطالة العمر.

حتى يختبر هذه الفكرة، وجد جارانتي أن خلايا الخميرة التي يحدد لها كمية الغلوكوز بشكل كبير تعيش أطول، تماماً كما حدث بالنسبة للفئران التي وضعت على غذاء محدد الحريرات، ولكن هذا المفعول اختفى حينما خرب الجين الموقف Silencing gene، مما بَيّن أن تأثير إطالة العمر يمارس عن طريق هذا الجين **(28)**.

تمتلك الديدان، والفئران، والبشر جينات ذات قرابة للجين الموقف الموجود في الخميرة. ويعمل جارانتي من خلال سلم النشوء والتطور، ليرى إن كان الجين المُوقِف هو الآلية التي عن طريقها تكون العلاقة بين إطالة العمر، وتحديد الحريرات، هي ما يحدث في تلك الأنواع من الكائنات أيضاً. لقد وجد أن الديدان التي تمتلك نسخة إضافية من الجين الموقف تعيش أطول، تماماً مثل خلايا الخميرة، كما تبين له أن الجين الموقف يؤدي وظيفته في نفس السبيل الجيني الذي يمد في مدى العمر إذا خرب جين مستقبلة الأنسولين **(29)**.

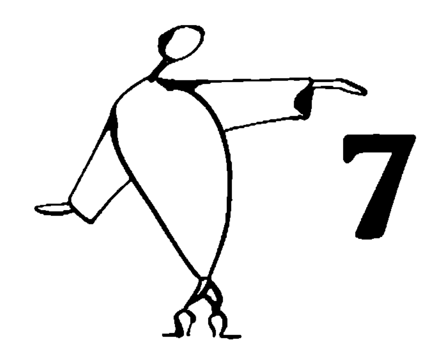
أهمية الأبحاث المشابهة لأبحاث جارانتي هي أنه لو تم التعرف على الآلية الجينية التي تطيل العمر بتأثير تحديد الحريرات، يمكن وقتها استهداف الجينات المسؤولة بوساطة الأدوية، بدل أن نطلب من الناس تحديد الحريرات الغذائية بمقدار 30% عن الطبيعي، وهو أمر لا يقدر عليه معظم الناس، بدلاً من ذلك يمكن أخذ حبة دواء لتقوم بنفس التأثير.

إحدى الحكايات التي نسمعها كثيراً في الأساطير، هي العقاب الذي حل على هؤلاء الذين تجرؤوا وجعلوا الحدود الفاصلة بين الفانين والأرباب حدوداً ضبابية، وذلك بمحاولة الحصول على الحياة الخالدة. وهناك أقصوصة شعبية شائعة أخرى، لعصر ذهبي، كان يعيش فيه الناس إلى الأبد، إلى أن ساد الفساد والكفر، فجعل الآلهة تسحب رحمتها، ونعمة الخلود.

ربما كان الفلاحون الذين يتبادلون تلك الأساطير يبحثون في الحقيقة عن شيء يجعل الموت مقبولاً لديهم، أكثر من منعهم البحث عن وسيلة لإطالة العمر. ولأول مرة في تاريخ البشرية، أصبح لدى البيولوجيين الأرضية الصلبة للتفكير بأنه يحتمل إيجاد الوسيلة لإطالة عمر الإنسان. يقول هازلتين: "أعتقد أن جيلنا هو الأول في قدرته على رسم الطريق المحتمل للخلود" **(30)**. يقول علماء بيولوجيا النشوء والتطور إن مدى عمر الإنسان ليس شيئاً ثابتاً غير قابل للتغيير، بالرغم من وجود شكوك لديهم أنه يمكن عمل أي شيء نحو ذلك عملياً. أما علماء البيولوجيا الجزيئية، وهم يعلمون جيداً مدى التشابه بين الكائنات الحية الموجودة في مختبراتهم، والبشر من وجهات نظر أساسية، يأملون أن يكتشفوا الآليات الجينية التي تمكنهم من إطالة عمر البشر أيضاً.

في الوقت الحالي تنحصر مجهوداتهم في غالبيتها في القدرة على تحديد الحريرات في الغذاء من أجل إطالة العمر. إن تحديد الحريرات لا يمنع الموت ولكنه فقط يؤجله، وحيث أن نوعية الغذاء تطيل العمر، وتوفر للجسم الحماية من الأمراض التي تحدث تخريباً للأنسجة (التنكسية) فإن أي دواء أو علاج يحاكي مفعول تحديد الحريرات، يستحق أن يحصل عليه ويجربه الإنسان.

وبغض النظر عن تحديد الحريرات، هل يمكن تحقيق الخلود؟ هل يمكن تصنيع آلة بيولوجية، وجعلها تعمل باستمرار وإلى الأبد. مثل سيارة تدار لزمن غير محدود، وذلك بتبديل قطعها المستهلكة بقطع غيار جديدة؟ إننا نمتلك بشكل مسبق نوعاً من الخلود، ولكن ذلك ينطبق فقط على الخلايا الجنسية germ cells (البويضة والحيوان المنوي) يولد الأطفال متساوين في الحيوية وفي الطفولة، مهما كان عمر الوالدين، لأنه بطريقة ما يوقف الجسم الزمن بالنسبة للبويضة والحيوان المنوي.. وفي وقت ما- قرب أم بعد- سيفهم البيولوجيون كيف يقوم الجسم بهذه المعجزة، وهل يمكن، وبأي ثمن يمكن تعميمها؟



7

برافو، لهذه الدنيا الجديدة

آه يا حبيبي!! ألا يمكن أن نتعاون معاً على هذا المصير

أن نمسك بكل ما هو لنا من حظ عاثر أليم

ثم نحطمه ونذوره مع الريح.. وبعدها

نكّيف حظنا إلى أقرب ما يتمناه القلب...

يعتبر الجينوم البشري مستودعاً يحتوي على معلومات ثمينة لا نهاية لها، إنه يحتوي على الحلول التي أوصلتها آلية النشوء والتطور، على مر ملايين السنين، إلى الشكل الذي يصل إلى مرحلة الكمال لكل الأجزاء العاملة، والمناطق الجينية التي تتحكم في الكائن البشري.. ونطرح السؤال الآن، ما هي الاستعمالات المحتملة لهذا الكنـــز من المعلومات اللانهائية في السنوات القادمة؟

ليس التنبؤ بما تقدم التكنولوجيا فناً يمكن الاعتماد عليه، إنه يتطلب ليس فقط التنبؤ بالتقدم التكنولوجي وحده، فهذا هو الجزء السهل، ولكن أيضاً كيف سيستطيع المجتمع أن يلتقط ويختار الأفضل من بين كل الخيارات المتاحة.

إلا أن منطق تطور المعلومات في الجينوم تفرض نفسها بحيث أن معالمها الأساسية تكاد تكون واضحة.. يرغب الناس في الحصول على الصحة، وعلى عمر مديد لهم ولأولادهم من بعدهم، والمعلومات التي نحصل عليها من الجينوم ستوفر لهم ذلك.. والسؤال هو هل عصر المعلومات المبنية على الجينوم، لن يكون أكثر من فصل جديد آخر في تاريخ الطب، أم أنه رحيل في طريق سيغير كل المجتمع البشري؟؟.

إن تكنولوجيا الجينوم إذا ما سُمِحَ لها أن تتبع مسارها الطبيعي، فمن المتوقع لها أن تتطور في ثلاث موجات من الابتكارات المتداخلة، والتي يمكن أن نطلق عليها الموجة التقليدية، وموجة خط الخلايا الإنتاشية Germ line، وموجة إطالة العمر.

إن النية معقودة الآن على استعمال الجينوم البشري بنفس الطريق التي تستعمل فيها معلومات الأبحاث المطبقة الأخرى، ونعني بذلك تطوير علاجات جديدة أفضل للأمراض المختلفة.. إن قوة هذه التطبيقات التقليدية لمعارف الجينوم، سيتم الإحساس بها مباشرة بشكل بسيط، ولكن تدريجياً ستزداد هذه القوة تأثيراً.. وكما ذكر في الصفحات السابقة.. فإن الموجة الأولى من الأدوية ستعتمد مباشرةً على بروتينات الجسم نفسه.. إما باستعمال البروتينات نفسها أو مواد تسهم في تثبيط أو كبت مفعولها، ولكن لا يوجد في المنظور القريب مجموعة عريضة من العلاجات مبنية أساساً على المعلومات التي تبين كيفية مساهمة الجينات المغايرة gene variants في إحداث كل مرض على حدة.. وفي الحقيقة لقد كان اكتشاف الجينات المغايرة، وخاصةً تلك التي تساهم في الأمراض الناتجة عن تأثير أكثر من جين واحد multigenic- مثل الداء السكري وأمراض القلب، والسرطان- كانت هي الدافع في المقام الأول لسلسلة الجينوم البشري..

والآن وقد أصبح لدى الباحثين والأطباء الإمكانية أن يَطلعوا على بيانات سلاسل الجينوم، أو كتاب كيفية تشغيل الجسم operating manual، وقد أصبحوا أيضاً على حافة مقدرتهم على بناء أنسجة جديدة عن طريق الخلايا الجذعية للجسم.. من هذا المنطق لم تعد توجد حواجز لا يمكن تخطيها في الحصول على علاجات يمكن أن تشفي جميع الأمراض تقريباً.. ربما توجد استثناءات خطرة لهذه النبوءة العامة، اعتماداً على مقدار ما يمكن تجميعه من أنسجة الجسم من نقطة الصفر، فعلى سبيل المثال وجدت صعوبة كبيرة في إعادة توصيل خلايا المخ ببعضها، رغم الاكتشافات الحديثة التي تقول بمطاوعة المخ.. من ناحية أخرى قد يكون من الصعب إعادة إصلاح الأمراض العقلية الوراثية.. وربما تقع ضمن هذه الحالات.. تلك الأمراض التي تسبب تشوهات في تركيب الجسم حينما كان مضغة.

من الصعب تصور كيف يمكن إصلاح بعض أعضاء الجسم العالية الدقة والمعقدة في تركيبها البيولوجي، مثل العين والأذن.. لقد تم تركيب العين من المضغة نتيجة تفاعل فائق الدقة بين مجموعتين من الخلايا المختلفة، والتي لا يوجد شبيه لها في الإنسان البالغ.. ومع ذلك، فإن سحر الطب التجديدي لا يفترض أن الطبيب يعرف كل شيء .. عليه فقط أن يعرف كيف يوفر الظروف الملائمة لخلايا الجسم حتى تستجيب للإشارات المناسبة.. تُمَكِّن المعلومات اللازمة لتكوين العين أو البنكرياس أو الكلية في داخل الجينوم، ومن المحتمل أن توجد الوسيلة لتكوينها عن طريق الجينوم فقط..

إذا توج عصر الجينوم بالنهاية السعيدة وهي غلق صندوق باندورا، عندها تختفي كل علل وأمراض الإنسان.. حينها يكون الهدف النهائي للطب التقليدي قد وصل إلى مراده.. أي يتمتع الناس بصحة جيدة لآخر أيام عمرهم، وباستثناء من يموتون بسبب الحوادث، معظم الآخرين سيعيشون كامل مدى العمر..

في الوقت الحاضر، أقصى مدى للعمر تم تسجيله هو 120 عاماً.. ومن المحتمل أن عدداً قليلاً من الناس، يُمكِّنهم تركيبهم الوراثي العيش إلى هذا الحد.. ولكن إذا استطاع الطب التجديدي أن يعيد شباب وحيوية الأعضاء الرئيسية إلى سابق عهدها، لوجدنا أن متوسط مدى العمر، والذي يتزايد بشكل ثابت على مدى المئتي سنة الماضية في البلاد المتطورة، ربما استمر في تزايده على مدى العقود القادمة أيضاً..

عصر جينوميات Genomics الخلايا الإنتاشية germ cells

إن السيناريو الذي كتبناه سابقاً هو مجرد سبر واكتشاف للاتجاهات الحالية.. ولكن بنفس هذه الجاذبية يريد البعض الابتعاد عن تلك الاتجاهات الحالية.. لا يمكن التنبؤ بهذه الأشياء ولكن أحد الاحتمالات الواضحة- وخاصةً الآن بعد أن أصبحت سلاسل الجينوم في متناول اليد- هو إمكانية صنع بعض التغيرات المُورّثة داخل الجينوم. هناك مخاطرة جلية لإحداث أي تغيير في خط الخلايا الإنتاشية (البويضة والحيوان المنوي) (germ line) للبشر، ولكن فلنتذكر ولو للحظة واحدة الفوائد الجمة التي يمكن أن تقدمها هندسة الجينوم في الخلايا الإنتاشية، على الأقل من الناحية النظرية..

لو افترضنا أنه أصبح في الإمكان استبدال جين مغاير يساعد على ظهور مرض ما، ووضعنا محله النسخة السليمة لهذا الجين، مثل هذه المداخلة ستكون مكلفة بلا أدنى شك إذا غيرنا جيناً

واحداً، ولكن ستكون التكلفة مقابل النتيجة جيدة إذا تم استبدال عدد من الجينات في الوقت ذاته. من ناحية أخرى إذا كان مثل هذا التداخل سيوفر علاجاً يستمر على مدى الحياة، فربما نجد أن التداخل رخيص في ضوء التوفير في العلاج المستمر.

وكلما كانت التكلفة باهظة لعلاج الشيخوخة في مجتمع يتزايد فيه العمر، سواء بالطرق الطبية التقليدية، أو بتقنيات بناء الأنسجة فيما نسميه الطب التجديدي، سنرى أن الطب البديل لهندسة الخلايا الإنتاشية أقل كلفة..

إلا أن هندسة الخلايا الإنتاشية ربما يحتاج إلى تغيير اجتماعي جذري، مثل الخلاف بين أداء الجنس، هل يمارس من أجل النسل، أم يمارس من أجل المتعة.. باستعمال هندسة الخلايا الإنتاشية لا يمكن أن يأتي الأطفال عن طريق الحمل بالطرق القديمة، ولكن إذا رغب الوالدان أن يتمتع أبناؤهما بأفضل أنواع الجينات الموجودة في الجينوم البشري، عندها ربما يحتاج الوالدان إلى أن يمرا في نفس الخطوات المستعملة الآن في عيادات الإخصاب الصناعي، حيث تجمع البويضات من المرأة، ويتم التلقيح في أنبوب الاختبار مع مني زوجها..

هذه الطريقة ضرورية لأنها ستمكن مهندسي الجينوم من التعامل مع البويضة الملقحة قبل أن تغرس في الرحم.. تعالج البويضة بوضع الجينات أو الاكسونات الصحيحة، والتي ستحل محل الجين المغاير أو تلغي فعله، فالجين المغاير المسبب للمرض موجود لدى أحد الوالدين.. وحيث يمكن عزل خلية واحدة من المضغة في مرحلة الثماني خلايا، دون تأثير مؤذ عليها، ويمكن فحص المضغة التي هندست جينومياً لمعرفة ما إذا كانت الجينات قد وضعت بشكل سليم. لا توجد حتى الآن تلك الطرق من الهندسة الوراثية بالنسبة لمضغ البشر، ولكن طورت مثل تلك المقاربات عند الفئران، بالرغم من أن استعمال مضغ الفئران يتم على نطاق واسع، إلا أن تطبيقه غير مقبول عند البشر..

إحدى المقاربات الأخرى ربما تتم بإضافة زوج كامل من الكروموسومات الصناعية Artificial Chromosomes للبويضة الملقحة.. تعد الكروموسومات الصناعية، وهي الآن في مراحل تطورها الأولية، عبارة عن جزيئات من الدنا، مجهزة بأجزاء تتعرف عليها الخلية، وتعاملها كأنها كروموسومات. يمكن أن يحمل الكروموسوم الصناعي عدداً كبيراً من الجينات المُصلحة corrective genes، مع إتاحة مكان لوسائل إلغاء عمل الجينات السائدة، والمسببة للأمراض على الكروموسومات الأخرى.

يستطيع البيولوجيون الآن معالجة ومناورة الدنا بطرق شديدة التعقيد، وهم بدون شك سيتمكنون في المستقبل من عمل بعض الصفات المثيرة في الكروموسومات الصناعية، مثل إمكانية استقبال إضافات مستحدثة updates إما أثناء وجود الجيل، أو بين الأجيال.

لو افترضنا أن طريقة قد اخترعت لإعادة هندسة الجينوم البشري، فربما يتطور الأمر من مجرد استبدال جين مغاير ممرض، ولكن بإضافة جينات تساعد على تكوين صفات مرغوب فيها، مثل القوة، والجمال والذكاء، وأي صفة بشرية أخرى يكون لها أصل وراثي.. من هذه الحالات سيكون الأطفال الأولاد الحقيقيين لوالديهم، ولكن سيختار الوالدان من بين أهم الجينات المغايرة المرغوب فيها من جميع الجينوم البشري human genome pool، حتى يساعدوا أطفالهم على اكتساب الصفات التي يختارها الوالدان.. إحدى الفوائد الأخرى لهندسة الجينوم في الخلايا الإنتاشية- بجانب التخفيف الكبير من حمل الأمراض- هي مقدرتها من الناحية النظرية على عكس الظلم الذي يمكن أن يحدثه اليانصيب الوراثي. ستكون الجينات الممتازة في المتناول لمن يريد أن يختار منها بشكل مدروس- ولا يترك للمصادفات أو البخت- لقد وصف الجينوم البشري على أنه الإرث الخاص بالإنسانية، وهي جملة تحمل معنى دقيقاً جداً، لو استطاع كل واحد أن يستفيد منه..

هندسة الجينوم أو الجدل المضاد لها

إن المنافع المحتملة لهندسة الجينوم أقل وضوحاً من المضار الملصقة به، والتي تكرر ذكر الكثير منها لسنوات.. فيما يتعلق بالمعالجات الجينية، توجد في الحقيقة مخاطر في عملية هندسة الجينوم- تماماً كأي تقنية أخرى- وستنجح فقط حينما نتعرف على هذه المخاطر ونجد حلاً لها.

فكرة المعالجة الجينية تتمثل في إدخال الجينات المعدلة في الخلايا البشرية، غالباً محمولة على ظهر أحد الفيروسات، لأن هذه الكائنات اكتسبت أثناء عملية النشوء والتطور، الحيلة الصعبة في اختراق الخلايا، ومن ثم غرس المادة الوراثية لها ضمن كروموسومات هذه الخلية.. يقوم المعالج بالجينات بإزالة الجينات التي تجعل الفيروس ممرضاً ويستبدلها بالجينات المعالجة.. يفرق علماء الأخلاق بين المعالجة الجينية الموجهة نحو خلايا الجسم (المعالجة الجينية الجسدية Somatic cell gene therapy)... والمعالجة الجينية الموجهة نحو البويضة أو الحيوان المنوي (المعالجة الجينية للخلايا الإنتاشية germ-line gene therapy). حتى الآن تمت التجارب للمعالجة الجينية على الخلايا الجسدية، وبالرغم من مرور عشرين سنة على المجهودات المبذولة في هذا المجال، لم تثبت التجارب إلا الفشل..

هناك شبه اتفاق على أن المعالجة الجينية للخلايا الجسدية لا تختلف من ناحية المبدأ عن التداخلات الجراحية الأخرى والتي لا تترك أثراً بعد موت صاحبها... ولكن لأسباب أخلاقية وخلافه، ما زال الوقت مبكراً لمحاولة إجراء المعالجة الجينية على الخلايا الإنتاشية.. والموضوع نادراً ما يناقش، جزئياً بسبب الخلاف الذي ينشأ عنه، ولكن الاستثناء حدث في مؤتمر في سنة 1998 في جامعة كاليفورنيا، لوس انجليس، عن المعالجات الجينية في الخط الإنتاشي germ-line. كانت الاعتراضات على التغيير الجيني في الخط الإنتاشي تبدأ في العادة من مشكلة تحسين النسل الذي يتعلق بتحسين كامل السكان، ويعرف عادة بتحسين العرق أو الأمة- وذلك إما بإجراء التعقيم أو القتل الجماعي لكل من لديه جينات تعتبر سيئة، أو غير مرغوب فيها، من قبل الحكومة أو المؤسسة.

هندسة الخط الإنتاشي- كما ناقشناها الآن- لا تهدف إلى تحسين عرق، والطرق التي تتبعها لا بد من الموافقة عليها من لجان أخلاقية وقانونية.. ثم تأتي الموافقة النهائية من الوالدين في محاولتها عمل ما يعتقدان أنه الأحسن بالنسبة لصحة نسلهما، وليس عن طريق أوامر حكومية.. تعتمد أهلية أي تقنية على التركيبة الاجتماعية التي تستعمل فيها.. ويشير الاصطفاء العرقي إلى تركيبة الماضي والتي من المحتمل أن لا تعود..

من أنواع الجدل الآخر ضد التغيرات في الخط الإنتاشي، أن هذه التقنية تحمل الظلم في طياتها، لأنها ستكون متاحة أكثر للأغنياء وليس الفقراء.. ولكن من الصعب رؤية لماذا تتحمل تقنية الهندسة الوراثية مثل هذه التهمة. في حين بدأت جميع التقنيات من أول المصباح الكهربائي، وحتى الرقائق الميكروية Microchips غالية الثمن، ولكنها بعد ذلك أصبحت رخيصة حينما ازداد الطلب. والاعتراض على كل تقنية لمجرد أنها لم تكن متوفرة كحبة الأسبرين في البداية، هو اعتراض على جميع التقنيات الحديثة.

وثار الجدل أيضاً حول تغيير الخط الإنتاشي بأن العلماء بذلك يلعبون دور الرب... هذا الجدل ما هو إلا شعار يخفي وراءه خلافاً أكثر خطورة. يحمل هذا الشعار فكرة أن مجال أو قوة الهندسة الوراثية واسعة النطاق حسب معايير معروفة للنقاد.. ولكن هذه المعايير غالباً ما فسرت بشيء من الجلاء والوضوح.. إلا أن الفكر الأكثر إثارةً هو أن الهندسة الوراثية ستحل محل العملية التي شكلت الإنسان، وهي عملية النشوء والتطور بطريقة، وأنها محفوفة بالمخاطر وغير ملائمة.

إن تأثير النمو والتطور على المجتمعات البشرية في الوقت الحاضر من الصعب قياسه كما أنه ليس مفهوماً تماماً.. لقد شكل البشر- إلى حد كبير- البيئة التي تحيط بهم، بحيث أصبحت عملية

الاصطفاء الطبيعي أقل وضوحاً.. أما القوة الحافزة الأخرى للنشوء والتطور والممثلة في التغير العشوائي المعروف "بنـــزعة الانحراف الوراثي genetic drift"، فأصبحت أقل تأثيراً في مجتمعات اليوم الكبيرة عما كانت عليه في البدايات الأولى لوجود البشر.. ربما لا يأخذنا النشوء والتطور إلى أبعد مما نحن عليه بنفس السرعة التي بدأ فيها تطور البشرية.. ولكن الطفرات التي تعمل من خلالها عملية الاصطفاء الطبيعي، ليست أقل نشاطاً من ذي قبل.. ومعظم هذه الطفرات إما تكون طبيعية، وإما تكون مؤذية للأشخاص الذين تحدث في داخل جينوماتهم. لا أحد يعلم ما مقدار ما يمكن أن تحدثه هندسة الخط الإنتاشي، لكن تظهر فوق هذه الأصوات، الخلفية المتواصلة للطفرات.

لقد شكل النشوء والتطور للبشر، الطبيعة البشرية، ولكن النشوء والتطور عملية معصوبة العينين، ولا رحمة فيها، ولنحاول أن نتوقف عند التعليق الارتجالي الذي أدلى به مايكل روز في مؤتمر هندسة الخط الإنتاشي في جامعة لوس انجليس.

"في الوقت الذي نعترف فيه بقوة وقدرة النشوء والتطور على الخلق، عليك أيضاً أن تعترف بعدم مبالاتها بنا كأفراد، وما عملية النشوء والتطور إلا انتقال لسلاسل الدنا إلى الأجيال اللاحقة عبر الزمن، وما نحن إلا أشياء ولدتها المصادفة أثناء ذلك. إننا نشبه الجنود المشاة في الحرب العالمية الأولى، حيث كانوا يخرجون من الخنادق نحو فوهات مدافع الأعداء، ليموتوا بالملايين. هذا مبرر تماماً مع نظرية النشوء والتطور طالما ينتقل الدنا إلى الجيل التالي، وبالطبع بالنسبة لهؤلاء المساكين الذين يصابون بالأمراض الوراثية، فإن تلك الإصابات تمثل مثالاً واضحاً لكي نرفض عبثية النشوء والتطور، وأنا أعتقد أننا في حاجة للبحث عن توازن مناسب بين احترامنا واستعمالنا لما يُحدثه النشوء والتطور ورفضنا له" **(1)**.

يعمل النشوء والتطور عن طريق اختيار واحد من بين المتغيرات التي تحدثها الطفرات، هذا التعبير التجريدي هو حقيقة مجردة: فكل هذه المتغيرات تمثل العبء الذي نحمله من الأمراض الوراثية، وإذا كان التعبير- "نحن نقوم بدور الرب"- يحمل معنى خطيراً، فإنه يعني أننا بعملنا نحو إنقاص وقوع الأمراض الوراثية في الخط الإنتاشي، نقلل في نفس الوقت من المتغيرات التي عن طريقها تعمل نظرية النشوء والتطور.

يمثل ذلك خطراً خاصاً بالنسبة للبشر، لأن هناك متغيرات طبيعية لِدى البشر أقل بكثير من الأنواع الأخرى من الكائنات الحية.. لقد تطور البشر الحاليين بشكل حديث نوعاً ما، وقد يكون ذلك في أقل من 50 ألف سنة، وقبل ذلك بقليل مروا في حالة حرجة أو من عنق الزجاجة حيث كان عددهم عشرة آلاف من الأفراد المتناسلة. هذه المجموعة الصغيرة من الناس

كان لديها متغيرات جينية ضئيلة جداً، و لم يكن هناك من الوقت الكافي منذ ذلك الحين لكي تحدث متغيرات أكثر بالرغم من التزايد الهائل في أعدادنا.

لو بدأ كل فرد على هذه البسيطة في اختيار نفس مجموعة الجينات لأطفاله، بحيث تحول جميع الناس إلى نسلية مستنسخة كبيرة، لأصبح المجتمع مضجراً لدرجة لا يمكن تحملها. بجانب ذلك يمكن أن نجلب بعض مخاطر الاستنساخ، مقل التعرض الجماعي للأوبئة epidemics.

ولكن بتحديدنا العام للمخاطر المحتملة لهندسة الجينوم لا يعني أن هذه المخاطر ستحدث، فربما تؤثر قائمة كاملة من الجينات مستعملة ضمن ما نسميه "رزمة صحية وراثية Genetic health package" على نسبة قليلة من الثلاثين ألف جين في الجينوم، وربما تقل الجينات المتغايرة في هذه الجينات بنسبة أقل.

هندسة الجينوم، والطبيعة البشرية

تصل الأخطار الحقيقية لهندسة الجينوم إلى أبعد بكثير من أن تصل إليها الشعارات الطنانة، أو الحلول السهلة. إنها تقع ضمن التساؤل: أي التغيرات التي يسمح بها، إذا تم السماح، غير تلك المتعلقة مباشرة بالصحة العامة؟.

في وقت قريب أو بعيد، من الصعب جداً معرفة الوقت بالضبط، سيفهم البيولوجيون كل شيء عن الإنسان، ودور كل جين في تحديد شكل الجسم والدماغ. وعن طريق اختيار والتقاط الجينات المغايرة من ضمن ما هو موجود، وربما تخليق بعض الجينات الجديدة، سنكون قادرين على تعديل أي من الصفات، ونجعل تأثير أي جين أقوى تقريباً.

يشمل ذلك الجينات التي تؤثر على سلوك البشر. فمن غير المعروف- وهو أيضاً محط بعض الجدل السياسي- كم من السلوك البشري يقع تحت التوجيه الوراثي؟... من المحتمل أن يكون ضئيلاً جداً وثابتاً بشكل صارم، مثل سلوك النملة حينما تشم نوعاً من المادة الكيميائية (فرومون pheromone) يوجهها حيث توجد قافلتها أو تدافع عن بيتها. إن حياتنا الاجتماعية معقدة جداً بحيث لا تجعل للطراز الثابت من السلوك أي فائدة كبيرة بالنسبة للبقيا. إن قوانين النشوء والتطور التي تستطيع أن تحدد السلوك بشكل دقيق في أنواع الكائنات، بحيث تكون مفيدة، من المحتمل أن تكون قوانين مطاطة بالنسبة للسلوك البشري. يسمي البيولوجي إدوارد ويلسون Edward A. Wilson هذه القوانين "القوانين فوق الوراثية Epigenetic rules" ما

تصنعه هذه القوانين في الدماغ - من وجهة نظره - ليست سلوكية معينة، ولكن تفضيل أو ميل trend نحو تفضيل سلوكية خاصة.

تمتلك جميع المجتمعات البشرية مقدسات محرمة على سبيل المثال نحو سفاح القربى incest. هذا السلوك لا يمكن تحديده بشكل صارم، لأن حالات سفاح القربى معروفة جيداً. ولكن بالنسبة لعالمية المقدسات المحرمة، ربما توجد بعض القوانين التي تفضلها الجينات مثل كره اختيار شريك الزواج، من هؤلاء الذين كانوا صحبة حميمة في الطفولة.

أحد النظم الفطرية التي توجه البشر في حياتهم- من وجهة نظر ويلسون- الإيثار، وحب الوطن، والدين، والبحث عن الذات، والتوسع المكاني، وعمل العقود... ومهما كانت مجموعة القوانين الوراثية التي تُعَرف الطبيعة البشرية، فلا بد أنها مكتوبة في الجينوم، وبالتالي يمكن معالجتها وتغييرها من قبل مهندسي الجينوم. يعتقد ويلسون أن المقدرة على تغيير الجينوم ستحدد عصراً جديداً في تاريخ البشر. عصراً يسميه "النشوء والتطور الإرادي Volitional evolution" كتب يقول" النشوء والتطور، ويشمل التقدم والتطوير في طبيعة البشر وكفاءاتهم، ستكون منذ الآن فصاعداً، وبشكل متزايد، هي الحقل الذي تمارس فيه العلوم والتكنولوجيا، وتعدل وتضبط بالاختبارات الأخلاقية والسياسية. لقد وصلنا إلى هذه المرحلة بالسير في طريق طويل كله عمل وكدح، وخداع الذات. قريباً، لا بد لنا أن ننظر عميقاً داخل أنفسنا ونقرر ماذا نرغب أن تكون عليه حالنا. لقد انتهت مرحلة طفولتنا، وسنسمع الصوت الحقيقي لمفيستوفيليس Mephistopheles* **(2)**.

يعتقد ويلسون أن الطبيعة البشرية بكل ما فيها من عيوب وشوائب، ما هي إلا توازن صنعه النشوء والتطور على مدى آلاف السنين، وتغيير أي عنصر من عناصر هذه الطبيعة- مهما بدا أن هذا العنصر سيء وغير مرغوب فيه في حد ذاته - سيمثل خطورة تدمير هذا التوازن. إن طيش وعنف الشباب على سبيل المثال، يأتي من نفس القانون فوق الوراثي، والذي هو نفسه يدفع المغامرين، والمكتشفين، وهواة تسلق الجبال إلى الإقدام على ما يفعلون. أي محاولة لتغيير ما يبدو أنه نقص في الطبيعة البشرية "سيؤدي إلى استئناس البشر Domestication وستتحول إلى كلاب مدللة توضع في أحضان النساء lap-dogs" **(3)**.

لقد كتب ويلسون في كتابه "التوافق والاسترضاء (Consilience) إن تغيير العواطف والقوانين فوق الوراثية كافية أن تجعل الناس أفضل، ولكنهم لن يصبحوا بشراً، إذا عدلت الطبيعة البشرية

* مفيستوفيليس: هو أحد الشياطين السبعة الرئيسيين في أساطير القرون الوسطى

في صالح العقلانية الخالصة، والنتيجة أن تحصل على حاسوبات مبنية على البروتينات، لماذا يتنازل أي نوع من الكائنات عن جوهر وجوده، والذي تكون على مدى بلايين السنوات من التجربة والخطأ" (4).

طالما لزم مهندسو الجينوم تغيير الجينات التي تؤثر على الصحة، فإنهم يقفون على ارض صلبة آمنة. فمن السهل أن نوافق على فكرة أن كل إنسان له الحق في أن يتمتع بصحة جيدة، وأنه إذا قُبلت طرق استخدام هندسة الجينوم في الخط الإنتاشي، فلا بد للسماح للوالدين باختيار التغيرات الجينية التي يعتقدون أنها الأفضل بالنسبة لأبنائهم ليكونوا خالين من الأمراض.

ولكن إلى أي مدى– أبعد من التغييرات التي تؤثر على الصحة– يجب أن يذهب هؤلاء المهندسون؟ قد يود الآباء تزويد أولادهم ببعض الصفات الخاصة، بجانب تخليصهم من الأمراض. بعض الأسر تود أن يكون أولادهم أطول من العادة، والبعض يريدونهم أكثر ذكاء أو أشد عطفاً وكرماً، وقد يبدو ذلك لا ضرر منه، ولكنها عملية لا يبدو أنها ستقف عند أي حد.

يرى علماء الأخلاق فرقاً هاماً بين المساعدة على تحسين الحالة الصحية، والحصول على هذه الصفات، فتغيير الجينوم من أجل دعم الصحة، بمعنى غياب الأمراض، يمكن اعتباره إعادة الجسم إلى الحالة الطبيعية. أن مقدار التغيرات الجينية محدودة، ولا يوجد تطلع إلى تكوين شخص له خلال غير طبيعية أو صفة تشذ عن الطبيعة البشرية.

إن تجنيد ودعم أي صفات خاصة، مهما كانت مرغوبة في حد ذاتها، قد تمثل مخاطرة لإفساد بعض التوازن الهام، التي وجدت حكمة النشوء والتطور أنها الأفضل.. لقد نشر الدكتور جو تسين Joe Tsien، عالم بيولوجيا الأعصاب من جامعة برستون مقالاً سنة 1999، يقول فيه أنه تمكن من الحصول على فصيلة من الفئران أكثر ذكاءً، عن طريق الهندسة الوراثية، وبين حقيقة أن الطبيعة يبدو قد أهملت جعل ذكاء الفأر في أفضل حالاته. إن التغيير الذي أحدثه بالهندسة الوراثية كان بتحفيز مقدرة الخلايا العصبية على ربط حدثين مع بعضهما. وهذه قاعدة هامة من أجل الذاكرة. وبمناقشة ما توصل إليه الدكتور تسين، شعر بعض الخبراء أن الذاكرة المفرطة يمكن أن تسيء إلى صاحبها (فربما يفشل في نسيان كل الخبرات السيئة، ويصبح الخوف مفرطاً لديه)، وأنه من المحتمل جداً أن تكون الطبيعة قد حددت من ذاكرة الفأر، في الحدود التي تناسب فرص بقياه بشكل عام.

ولكن تسين يرفض جدلية حكمة الطبيعة، ويقول أن الطبيعة تقوم بعمل الكثير جداً من الأشياء التي ليست في صالح الإنسان، مثل التدمير المتدرج للجسم وموته في النهاية. وهو يعتقد أن

تحسين مستوى الذكاء، إما عن طريق الأدوية، أو التغيرات الجينية، ربما يدعم المجتمع ككل. ويقول تسين: "إن الحضارة جمعاء مبنية على مقدار الذكاء البشري.. هكذا تتطور مجتمعاتنا، وهكذا تتطور الحضارة، وإذا وجدت طريقة لتعزيز مقدار الذكاء، فلن يكون مستغرباً أن نرى تغيراً في مقدار تطور المجتمع" (5).

إذا ما قرنا السماح بتعزيز الصفات البشرية، فربما يجب التمييز ورسم الحدود بين الصفات الفيزيائية والصفات السلوكية. ربما يُسمح للناس بتحسين الصفات الفيزيائية لأولادهم مثل الطول، ولون البشرة، والقوة البدنية، ولكن لن يسمح لهم بالعبث في أي من الملكات العقلية خوفاً من تغيير في الطبيعة البشرية نفسها.

ولكن إذا كان من حق الآباء والأمهات أن يستعملوا الهندسة الجينومية بشكل متواتر، فمن السهل التخيل بأن الحكومات ستدخل في هذه اللعبة، بشكل مباشر أو بأن توفر الحوافز للآباء لكي تؤثر على خياراتهم. يمكن للحكومة عند ذلك أن تفعل ما تريد. الحصول على رعايا مطيعين، أو خلق مجتمع من المحاربين الأقوياء، أو تكوين مجموعة من المتعصبين لفكرة تتبناها الدولة، أو ثلة من مبرمجي الحاسوب المبدعين. إن مثل ذلك النهم سيكون كارثة تامة.. من الممكن أن تقتصر هندسة الجينوم على المواضيع الصحية، وأن تكون هناك حدود لعملية تعزيز الصفات الأخرى. وحتى لو سمح بهذا النوع من التعزيز فيجب أن يكون القرار بشكل قطعي مقصوراً على الآباء بدون أي تداخل من الحكومات.

الجينوم وإطالة العمر

سيستطيع الأطباء بلا شك أن يحافظوا على الاتجاهات الحالية نحو إطالة العمر طالما أصبح بين أيديهم كتيب التشغيل Operating manual في شكل الجينوم البشري، ويمكن التكيف مع زيادة مدى العمر التدريجية بدون حدوث خلل شديد، ولكن إذا حدثت قفزة فجائية في زيادة مدى العمر، مهما رُحِّب بها من قبل المنتفعين، ربما تكون أقل سهولة في التعامل معها. وكما سبق وذكرنا في الفصل السابق، يمكن لتحديد الحريرات أن تزيد من مدى العمر لحيوانات التجارب في المختبر بمقدار 30%، وإذا استطاع البيولوجيون أن يجدوا دواءً بسيطاً يحاكي في تأثيره نقص الحريرات، فربما كانت البداية في أن تعيش البشر بين عشية وضحاها عمراً أطول.

استطاع البيولوجيون في وقت سابق أن يزيدوا من عمر الدودة المستديرة أربعة أضعاف عمرها الطبيعي عن طريق بعض التغيرات في جينات الدودة، فإذا أمكن عمل نفس الشيء في الخط

الإنتاشي البشري، فسيصير مأمول الحياة عند البشر في البلدان المتطورة 320 سنة وأقصى ما يصل إليه العمر يمكن أن يصل إلى 480 سنة.

هذه الأرقام غير مألوفة بالطبع، ولو أمكن الوصول إليها، فربما غيرت المجتمع البشري بطريقة أكبر من التغيير الذي يمكن أن يحدث بتعزيز أي صفات بشرية أخرى. إن الحياة البشرية مصاغة في دورة تبدأ بالولادة ثم الإنجاب ثم الموت.. وإذا جعلنا الناس لا يفنون (يعمرون طويلاً) فلا معنى لهذه الدورة. يعرف الخلود- في كثير من الأساطير- على أنه الفرق بين الإله والفانين. وحتى لو كانت الأساطير غير صحيحة، فإن هذا التعريف يجب إلا يؤخذ بخفة.. هل يجرؤ أي واحد أن يقوم بأي شيء خطر، مثل احتفال صاخب، أو قيادة سيارة، أو يلامس السحاب في طائرة، إذا عَرض ثلاثمائة سنة من العمر لأشكال من هذه المخاطر؟ وإذا حاول هؤلاء المعمرون تجنب أي درجة من درجات الخطورة، فكيف لهم أن يتجنبوا هذا الملل الدائم والضجر المقيم؟

لن يستطيع الناس الذين تبلغ أعمارهم الثلاثمائة عام أن يتصرفوا مثل الناس العاديين، وربما يكونون من الاختلاف لدرجة أنه لا يمكن النظر إليهم كبشر تماماً، لقد بنيت المجتمعات البشرية على فكرة أن لكل شيء نهاية، الفناء المحتوم، وقد يتأثر المجتمع بشكل كبير، على الأقل في شكله الحالي، بإطالة العمر بشكل مفرط. إذا أمكن فعلاً الوصول إلى هذه الأعمار المديدة فلا بد من وجود ترتيبات اجتماعية جديدة لهؤلاء الذين سيُختارون للانتفاع بهذه الأعمار. وربما تم ذلك عن طريق سن قوانين جديدة خاصة بانتقال الثروات بين الأجيال أو ربما احتاج الأمر لأن يعيش هؤلاء (الميثوسيلاه Methuselah) منفردين على جزيرة مباركة أو لِمَ لا يكون ذلك على المريخ؟

الخيار الذي يوشك أن يحدث

حينما نتأمل المخاطر الواضحة لانتشار هندسة الجينوم، ربما يجادل الكثيرون أنه من المستحسن الإعلان أن خط الخلايا الإنتاشية مقدس إلى أبعد الحدود، ويمنع الدخول إلى حقل الألغام هذا في المقام الأول.. وفي النهاية فإن سفر التكوين يقول إن الإنسان خلق في صورة الرب، مما يعني أنها تجرؤ يصل إلى حد الوقاحة أن نحاول تطويره. يبدو أن التغيير الجيني، حتى ولو تم في الخضراوات، يثير الخوف من شر مرتقب، كما اتضح ذلك في الصخب الذي حدث مؤخراً بسبب المحاصيل المعدلة وراثياً، بالرغم من غياب أي مخاطر واضحة منها.

بالرغم من ذلك، فإن التقنية التي يمكن أن تقدم تحسناً في مقاييس الصحة للأجيال القادمة، لا يمكن أن تستبعد إلى الأبد،وكأنها فعلاً حقل ألغام لا يمكن اختراقه. كأن جيمس واتسون، وهو

أحد المؤسسين للاتحاد الذي قام بسلسلة الجينوم، المؤيدين المثابرين من أجل تغيير الخط الإنتاشي germ line من أجل التخلص من الأمراض الوراثية. قال واتسون في سياق دفاعه المحرك للمشاعر عن هندسة الخط الإنتاشي "يمكننا أن نتكلم عن المبادئ إلى الأبد، ولكن ما يحتاجه الناس في الحقيقة هو أن يبعدوا شبح المرض عنهم، وإذا ساعدناهم للوصول إلى هذا الهدف، سيكونون جميعاً في جانبنا.." وقال في معرض تعليق تلقائي آخر: "يبدو واضحاً أن العلاج الذي يتم عن طريق الخط الإنتاشي سيكون أكثر نجاحاً من العلاج الجسدي. إن المشكلة الأخلاقية الكبرى هي أن لا نستعمل معارفنا، يمكن أن نمتلك تلك التقنيات بحيث نرى على الأقل أن الأطفال الذين سيولدون لن يموتوا من كارثة مرضية.. إنه من المنطق أن نحاول أن نطور هذه التقنيات، ولا بد أن نكون صادقين مع أنفسنا ولا نكتفي بقبول تلك الأمراض التي لا شفاء لها، إنني فقط أتساءل، ماذا يمكن أن يجعل صحة أي شخص أفضل؟ وإذا استطعنا أن نساعد، دون وجود عامل خطورة كبير، لا بد لنا أن نتقدم إلى الأمام، ولا يقلقنا أن عملنا هذا سيزعج أحد المتعصبين في تلساك أوكلاهوما Tulsak Oklahoma" **(6)**.

لن تنجح تقنية هندسة جينوم الخط الإنتاشي إلا إذا فاق طلب الناس لها، على المعارضات الواضحة والتوجس من شر واقع. يعتقد واتسون من ناحية أخرى ستكون هناك تطورات شديدة، إذا سمح لتطوير هندسة الخط الإنتاشي دون قيود صارمة من القوانين الحكومية. إن أحد التطورات التي يمكن أن تَحُثّ على هذا الطلب هو استعمال المسح الاستقصائي للجينوم Genome scanning في التشاخيص الطبية، والتي توشك أن تنتشر. من المحتمل أن يجعل المسح الاستقصائي للجينوم الناس أكثر إدراكاً لتركيبهم الجيني (الوراثي) وربما أكثر تحمساً لتحسينه، وإن لم يكن لأنفسهم فعلى الأقل لذريتهم. وكلما تم فهم الأساس الوراثي شيئاً فشيئاً للكثير من الصفات البشرية، ازداد شغف الناس في المسح الاستقصائي للجينوم في الزيجات المرتقبة. فمن المحتمل أن كل واحد يحمل العديد من الجينات المغايرة التي تساعد في حدوث الأمراض، وقد يود الناس إزالة هذه الجينات المغايرة من أن يرثها نسلهم.

إذا كان لهندسة الجينوم أن تُجرب وتُستعمل، فستكون هناك فرص كثيرة لكي تصمم التقنيات بطريقة تقلل درجة الخطورة، فإحدى الطرق هي احتمال إمكانية جعل كل التغيرات المحدثة في الجينوم تغيرات عكوسة، بحيث يمكن كبت أو تثبيط كل الجينات المضافة إذا ثبت في مستقبل الأيام أن لها تبعات مؤذية.. ربما يؤدي ذلك إلى التغيير المفاجئ في الجدل الأساسي ضد تغيير الخط الإنتاشي على أن أي خطأ سيستمر إلى ما لا نهاية. ربما تكتشف وسيلة أخرى، وهي أن الجينات الموجودة على كروموسوم صناعي، يمكن تصميمها بحيث يمكن تحديثها Upgradeable في مستقبل الأيام إذا صممت مجموعة جينات أفضل.

"من الواضح أن تكوين بشر مُحَسن سيخلق مشاكل اجتماعية وسياسية اتجاه البشر غير المُحَسن"، هذا ما قاله الفيزيائي ستيفن هوكنـــز بطريقة جافة أثناء الخطاب الرئاسي في البيت الأبيض سنة 1998 "إنني لا أدافع عن الهندسة الوراثية على أنها عملاً طيباً.. إنني أقول فقط أنه من المحتمل أن تحدث في الألفية الجديدة سواء أردنا ذلك أم لم نرد... لهذا السبب أنا لا أؤمن أن الخيال العلمي مثل ستار تريك Star Trek ممكن أن يؤدي إلى أن يكون الناس –بشكل أساسي– متماثلين بعد 400 سنة مستقبلاً. أنا أعتقد أن الجنس البشري، وما يملكه من دنا سيزداد تعقيداً وبشكل سريع" **(6)**.

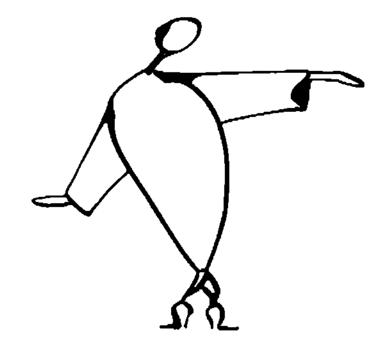
ليس من المستغرب أن هوكنج Hawking وهو الفيزيائي المشهور، الذي أُصيب بداء العصبون الحركي motor neuron disease والذي جعله عاجزاً معظم سنين عمله، يمكنه أن يتوقع عالماً يمكن فيه تغيير وتصميم الجسم الإنساني حسب الرغبة. وكان يرى الهندسة الوراثية على أنها المقدرة في إسراع الخيارات التي كانت تتطلب آلاف السنين من عملية النشوء والتطور أن تقوم بها، وقد يخلق تحسين البشر- بالطبع- مشاكل خطيرة بالنسبة للذين لم يتم عليهم التطوير والتحسين. من ناحية أخرى، فإن جعل التحسين الجيني في متناول كل من يرغب فيه هي مشكلة لا تختلف تماماً عن تأمين الرعاية الصحية لكل فرد في العالم.

إن فجر هندسة جينوم الخط الإنتاشي يلقي بأضوائه على مظاهر العدالة المنقوصة للمجتمعات الإنسانية، هذه المشكلة التي طالما تم تجاهُلها لعدم إمكانية عمل أي شيء نحوها. إنها مشكلة عدم المساواة في الوراثة... أن نقول أن الناس ولدوا سواسية ما هي إلا خيال مُسكن ومخفف للألم، فالوراثة عملية عشوائية، حيث يرث بعض الناس أحسن الجينات لدى الوالدين، في حين يرث آخرون أسوأ ما لدى والديهم من جينات. فالوراثة عبارة عن يانصيب حقيقي، يكون فيه كاسبون وخاسرون، نظام لا رحمة فيه، وجد من أجل أن يدعم نظام النشوء والتطور عند هؤلاء الرابحين.

لقد مكننا تسلسل الجينوم البشري من أن نتخيل لأول مرة خلق مجتمع أكثر عدلاً، مجتمع تكون فيه الثروة الأساسية، وهي الجينات التي توفر للإنسان الصحة والعافية، تكون لأول مرة متاحة للجميع.

ولكن مثل جميع المنح، فإن هذه المنحة لها ثمنها، والثمن هو أنه في البداية باسم تغيير الجينوم من أجل أسباب صحية، فإننا سنضطر أن نلجأ إلى قيود واسعة على العملية. وحيث أدت عملية النشوء والتطور دورها، فإن طفولتنا قد انتهت، وإننا في الحقيقة سنسمع صوت ميفيستوفيليس Mephistopheles، ولكن فاوست سمع صوت ملاك أيضاً ولكنه أساء الاختيار.

وحيث أننا وصلنا إلى هذا الحد، وأتيحت لنا فرصة إلقاء أول لمحة على تسلسل الجينوم البشري، فهل سنعلن حقيقة أنها أخطر من أن نتعامل معها؟ إذا كانت هذه هي طبيعتنا، ما كنا أبداً خاطرنا بترك غابات الحشائش الطويلة الأفريقية المعروفة، والتي نشأنا فيها، ولا يمكن أن نعود ونسجن في تخومها، لا يمكن أن ننظر إلى الوراء.



تعريف بالكتاب
Bibliography

بدأت الأبحاث الطبية الحيوية تتحرك بسرعة شديدة في السنوات القليلة الماضية لدرجة أن معظم النتائج التي وضعت في هذا الكتاب توجد فقط فيما نسميه بالآداب العلمية Scientific literature. وبالرغم من وجود آلاف المجلات العلمية، فإن الاكتشافات البيولوجية الهامة تنشر في عدد يعد على أصابع اليد، ونخص منها بالذكر مجلة "العلوم Science" و "الطبيعة Nature" وهما مجلتان متنافستان تصدران أسبوعياً. ونذكر أيضاً مجلة "الخلية cell" وهي خاصة "بمنشورات أكاديمية العلوم القومية الأمريكية "proceeding of the U.S academy of sciences (PNAS) وكذلك المجلات المتفرعة من مجلة "الطبيعة" والمعروفة باسم "وراثيات الطبيعة Nature Genetics" و"طب الطبيعة Nature Medicine".

إلا أن الدراسات المنشورة في هذه المجلات ليست مكتوبة إلا للمتخصصين، وليست للقارئ العام، وحتى نكون دقيقين، نقول أن البيولوجيين يستعملون مفردات خاصة، وبشكل مقصود لغة خالية من المحسنات التي تجعلها محببة للقارئ العادي. سنورد فقرة تمثل وجهة النظر هذه "إعادة التوعية من جديد Neovasculization لاقفار Ischaemia العضلة القلبية بوساطة نقي العظم.. الأرومات الوعائية Angioblasts المأخوذة من النقي منعت انتحار Apoptosis الخلايا العضلية القلبية، وقللت من التغيير البنيوي، وحسنت من الوظيفة القلبية".. كانت هذه الفقرة مجرد عنوان مقالة، تذكر - رغم أنك ربما لم تفهم تلك المفردات المعقدة- اكتشافاً قد يكون ذا

أهمية كبيرة. وحتى نحول تلك اللغة العلمية إلى اللغة العادية للقارئ العام.. يمكن أن تتحول الفقرة كالتالي:

بشرى لكم أيها الأخوة، فقط استمعوا إلى هذا الخبر!! لقد وجدنا خلايا جديدة تماماً في داخل نقي العظام، ويبدو أنها الخلية الأم التي تنشأ منها جميع أوعية الجسم وبالتالي سنطلق عليها "الأرومة الوعائية Angioblasts" هذه الخلايا تسبب نمو أوعية دموية جديدة (Neovasculazation) في العضلة القلبية (Myocardium) التي تعاني من نقص الأكسجين (Ischaemia) تمنع هذه الأوعية الدموية الجديدة تدمير الذات (Apoptosis) لخلايا العضلة القلبية (Cardiomycytes) والتي تحدث بعد الهجمة القلبية، كما تمنع التغيرات المرضية التي عادة ما تحدث في هذه الحالات مثل سماكة الجدار، وحدوث الندبات (Remodelling) وتجعل القلب أفضل من المعتاد بعد الهجمة القلبية. لقد استعملنا أرومات وعائية بشرية، ولكن جميع هذه التجارب كانت بالطبع تجرى على الفئران وليس البشر (هذا واضح جداً، وبالتالي لم يكن هناك من داعٍ لذكر كلمة فأر في العنوان، أليس كذلك؟؟!!).

وكما هو واضح من الترجمة (من اللغة العلمية إلى اللغة الدارجة) تحتاج المقالة العلمية إلى مفردات أقل، وتعابير أكثر تحديداً، ولكن تحتاج من يفهم المفردات وتلك التعابير. إن المفهوم العام ليس صعباً حينما يشرح، ولكن المفردات التقنية المرعبة تجعل المقالة غير مفهومة لغير المختصين.

وحتى لو كانت التعابير التقنية سهلة ومبسطة، فإن المقالات العلمية تكتب بشكل متأن ومصقول وخالٍ من العاطفة، ويسعى إلى وضع حجاب أكثر من إلقاء الضوء على معنى الجدال والمناقشة.. إن الغرض الأساسي هو أن تُبَرهَن موضوعية الكاتب والبعد قدر الإمكان عن استثارة النقاد – الذين ينجذبون كحيوان القرش إلى أي جثة دامية– نحو أي ادعاء فيه أقل نوع من المبالغة.

وحتى العلماء يجدون أحياناً صعوبة في فهم لغة زملائهم الاختصاصيين، ومن أجل ذلك نجد أن المحررين للكثير من المجلات الرئيسية يتبعون عادة صحية بكتابة تعليقات افتتاحية Commissioning commentaries على المقالات الهامة بحيث يظهرون أهميتها ويشرحوا للعلماء الآخرين لماذا يعتبرون هذه المقالة أو المقالات مهمة. على سبيل المثال.. في مجلة (Nature Medicine) التي ظهرت فيها مقالة "مساعدة القلب على الشفاء عن طريق الخلايا الجذعية" وطرح فيها الطريقة ومعناها بشكل واضح جذاب.

تكون افتتاحيات المجلات العلمية أقل بعدة مراحل في مستواها التعبيري بالإنجليزية العادية عن لغة المقالة الأصلية، وبالرغم من ذلك، فمن المحتمل أن يجد غير دارس البيولوجيا صعوبة في تتبع بعض المواضيع، وعلى هذا الأساس، من الصعوبة أن نوصي القراء بتتبع الأدب الطبي التخصصي، إلا إذا كان لديهم مسبقاً ألفة جيدة مع هذه اللغة الخاصة بالبيولوجيين.

إذا أخذنا بعين الاعتبار الدعاية الإعلامية في الجرائد، فإن الطريقة الأقل صعوبة ومشقة في تتبع البحث العلمي للبيولوجيا الجزيئية تكون عن طريق متابعة الجرائد الإخبارية مثل "The Wall Street Journal" و "Washington Post" و "The New York Times" تُوجه جريدة The Wall Street Journal إلى رجال الأعمال، ومن أجل ذلك فهي تبذل اهتماماً خاصاً بالصناعات التقنية الحيوية Biotechnology وضمن ما تغطي من مواضيع، تقوم بشرح واضح ومسهب عن التقدم في مجال الجينوميات، وبعض ما انتهى إليه البحث العلمي في مجال التكنولوجيا.

توجه مقالات الجرائد الإخبارية إلى القارئ العام، ولا يمكن أن تدخل في تفاصيل التقنيات العلمية حتى لا تخسر انتباه واهتمام القراء، ولا تستطيع هذه الجرائد أن تسهب في الخلفية العلمية المطلوبة من أجل فهم الموجودات البيولوجية الحديثة. والقراء الراغبون في مستويات أعمق من الشروح لا بد أن يعودوا إلى الكتابات الأصلية. ولقد خرجت مجموعة من الكتب الجيدة حول مواضيع الجينوم البشري، والمعالجة الجينية والاختراعات في المواضيع البيولوجية الأخرى، وأكثر هذه الكتب حداثة كتاب "الجينوم Genome" New York، Harper Collins، 1999 لكاتبه Matt Ridley. كتاب الجينوم عبارة عن رحلة جيدة تمر على محطات هامة في عالم الوراثيات البشرية، ولكنه بالرغم من العنوان، فإن الكتاب يركز على الأوجه المثيرة لكل جين على حدة أكثر من تطرقه للجينوم ككل.

ربما تكون أحسن طريقة لفهم التركيب العقلاني للبيولوجيا الحديثة هي الرجوع إلى الكتب المدرسية Text book وبالرغم من أن ذلك يبدو وسيلة بائسة لقضاء فترة المساء، إلا أن الكتاب المدرسي الجيد يقدم المعلومات بشكل كامل ومنظم، ويلخص كماً هائلاً من المعلومات. إن الطبعات الأخيرة من كثير من الكتب الرئيسية قد تم اختبارها عن طريق مجموعة كبيرة من الطلبة، والكثير منها قد نال الكثير من الاستحسان في المعارض، كما أن قراءة مثل هذه الكتب كنوع من الهواية ليس مكروهاً مثلما يقرأ من أجل دخول الامتحانات.

بناء على هذا القول فإن كتاب "البيولوجيا الجزيئية للخلية Molecular biology of the cell" (New York, Garland Publishing, 1994) كتبه بروس آلبرت وآخرون Bruce Albert & Others

هو عتبة مهمة تفضي إلى تعلم البيولوجيا الحديثة، وموجه إلى طلبة الكليات، وتفترض وجود بعض الخلفية العلمية. وبالرغم من ذلك فهي تأخذ القارئ قريباً من الخطوط الأمامية للبحث العلمي الحالي وذلك بشكل واضح ومختصر. وبالرغم من أن الطبعة الأخيرة كتبت سنة 1994 فإن مواضيع الكتاب قد اختيرت بشكل جيد لدرجة لا تعتبر متخلفة عن حداثة اليوم.

من ناحية أخرى يوجد كتاب أكثر حداثة بالرغم من أنه لا يعتبر بديلاً عن كتاب آلبرت السابق، والكتاب تحت عنوان: "الجينوم Genome" (New York: Wiley-Liss, 1999) وكاتبه تي.إيه.براون T.A.Brown وبالرغم من تغطيته لمعظم الأساسيات، فإنه يهدف، كما يشير العنوان أن يجعْل من الجينوم موضوعه الأساسي أكثر من اهتمامه بالجينات.

كتاب آخر عصري وحديث جداً وشامل ظهر تحت عنوان "علم الوراثيات الجزيئي البشري Human molecular genetics" (New York: Wiley-Liss, 1999) كتبه (توم ساركان وأندرو ريد Tom Sarchan & Andrew Read) وخلافاً للكتابين السابقين يركز هذا الكتاب على البيولوجيا البشرية، ويعطي اهتماماً ضئيلاً للكائنات الصغرى مثل الخميرة Yeast أو الدودة المستديرة C.Elegans أو ذبابة الفاكهة Drosophilae والتي تمت معظم الاكتشافات البيولوجية عليها أولاً. كما أن الكتاب يميل كثيراً إلى التقانة من أوله إلى آخره. وفي بحثه عن الشمولية اضطر إلى التكثيف المفرط لدرجة أن بعض المواضيع يحتاج إلى قراءة متأنية ومتفحصة.

وبالرغم من احتمال أن يكون كتاب "البيولوجيا الجزيئية للخلية" هو أحسن مقدمة تقنية للبيولوجيا الحديثة، فكثير من القراء قد يفضلون البداية مع كتاب مختلف تماماً تحت عنوان "اليوم الثامن من الخلق The Eighth day of creation" الطبعة الموسعة (Plainview*N.Y:Cold spring harbor, Laboratory Press) وكاتبه هوراس جدسون Horace F.Judson... هذا الكتاب جاد في سرده ويأخذ اللب في تقديمه الصحفي للموضوع، وهو أفضل كتاب يتناول تاريخ العصر الذهبي للبيولوجيا الجزيئية، أي العقدين من بدايات 1950 حينما تكهن كريك وواتسون بنية الدنا، ومن هنا في الحقيقة بدأت قصة الجينوم، بالرغم من عدم ذكر كلمة واحدة عن ذلك.

إن قصة جدسون، أو على الأقل الخيط الذي أدى إلى مشروع الجينوم، استكمل في كتاب آخر تحت عنوان "حرب الجينات The Gene Wars" (New York: W.W.Norton, 1994) وكتبه روبرت كوك-ديجان Robert M.Cook-Deegan بأسلوب شفاف محبب، يحفل بالكثير من الأبحاث. يروي الكتاب التكوين، وبداية تاريخ مشروع الجينوم البشري. كلا من جدسون وكوك-ديجان صورا اسكتشات حية لكل العلماء الذين كان لهم دور هام في هذا المشروع.

وسيكون لكتابيهما فائدة، ويساعد القارئ الذي يرغب في معرفة خلفية جميع الأحداث التي وضعتها في كتابي هذا الفصل الثاني.

أما المواضيع التي ذكرت في الفصل الثالث (دلالات الجينوم) والفصل الرابع (استخدامات الجينوم في العلوم الطبية) والفصل الخامس (الخلايا الجذعية وجزيئات الإشارة) فكلها حديثة وكلها تقريباً موجودة في مصادر الأدب الطبي. إن أول التحاليل التي أجريت على الجينوم البشري لم تتوفر حتى فبراير سنة 2001، أما حقل موضوع الخلايا الجذعية فيتوسع بشكل مفرط، بحيث لم يتح الفرصة للعاملين فيه أن يلتقطوا أنفاسهم ويكتبوا كتاباً مدرسياً فيه.

من ناحية أخرى فإن البحث في موضوع الشيخوخة وإطالة العمر Longevity، وهو ما تناولناه في الفصل السادس، هناك الكثير من الأدب الطبي الثانوي حوله. فقد قام الكثير من الباحثين في تلك المواضيع بنشر كتب للعامة في السنوات الأخيرة، وعن طريق المصادفة، ظهر بعضها قبل التقدم الحديث في البيولوجيا الجزيئية للشيخوخة، مثل القضاء على حدود هايفلك Hayflick Limit. هذه الأعمال شملت: "لماذا نشيخ Why We age" (New York: John Wiley & sons 1997) وكتبه ستيفن أوستاد Steven N. Austad، وكتاب "الزمن الخادع Cheating time" (New York: W. H. Freeman 1996) لكاتبه روجر جوسدن Roger Gosden وكتاب "زمن حياتنا Time of our lives" (New York: Oxford U.P, 1999) تأليف توم كيركوود Tom Kirkwood وكتاب "البحث عن الخلود The Quest for Immortality" (New York: W.W.Norton, 2001) لكاتبيه الشانسكي وكارنس Alshansky & Carnes وأخيراً وليس بآخر كتاب "وسيلة إلى النهاية A means to an end" (New York: Oxford Uni. Press, 1999) لكاتبه وليام كلارك William R. Clark... كل هذه الكتب جيدة، ولكن كتاب أستوود يحتاج إلى الانتباه بشكل خاص بسبب العرض الرائع والأسلوب الحي الشيق.

ولمن يريد الاطلاع على كتابات أكثر تخصصية، فهناك كتاب قياسي في موضوع:
"إطالة العمر، والشيخوخة وعلاقتها بالجينوم"
(Chicago: University of Chicago Press, 1990) Longevity, Senescence & The Genome لكاتبه كاليب فنش Caleb E. Finsh وكتاب "بين زيوس وسمك السلمون Between Zeus & The Salmon" والذي حرره كينيث ووشتر وكاليب فنش (Washington, D.C: National Academy Press, 1997) وتتضمن مجموعة من المقالات تتعرض لوجهات نظر مختلفة عن إطالة العمر.



Notes

Note: All Web site URLs are subject to change.

1. THE MOST WONDROUS MAP

1. "Remarks by the President, The Entire Human Genome Project," The Office of Science and Technology Policy, Washington, D.C., June 6, 2000.

2. Neil A.Holtzman and Theresa M. Marteau, "Will Genetics Revolutionize Medicine?" The New England Journal of Medicine 343 (July 13, 2000): 141-144.

3. "Biotechnology Executives Discuss the Impact of the Genetic Revolution, " the Wall Street Journal, July 24, 2000, p.B10.

4. Interview with author , July 14, 2000.

5. Karen P.Steel and Corne J.Kros, "A Genetic Approach to Understanding Auditory Function," Nature Genetics 77 (February 2001): 143-149

6. Eric S.Lander and Robert A. Weinbreg, "Genetic: Journey to the Center of Biology," Science 287 (March 10, 2000): 1777-1782.

7. Talk at the American Society for Clinical Oncology, New York, November 16, 2000.

8. Consider the discovery of Penicillin, the antibiotic that became available during the Second World War in time to save the lives of millions of soldiers who would otherwise have succumbed to infected wounds. The discovery required a highly improbable series of events, which include (a) the accidental seeding of a plate of Staphylococcus bacteria in Flemmin's laboratory with a rare strain of mold, Penicillium notatum, that happened to produce copious amounts of penicillin; (b) a spell of mild weather in August 1928 that allowed the mold but not the bacteria to grow; (c) a period of hotter weather that prompted the staphylococci to bloom except around the mold; (d) the plate's remaining unsubmerged when Fleming on return from vacation dunked his plates in a bowl of disinfectant; (e) a chance visit and inquiry about the staphylococcus project by a colleague, which prompted Fleming to retrieve the plate and notice the clear zone around the mold; (f) Fleming's archiving of the strain, despite his erroneous conclusion that it would not make a useful therapy, so that ten years later its miraculous properties rests on the account given by Gwyn Macfarlane in his book Alexander Fleming (London: Chatto & Windus, 1984).

2. THE RACE FOR THE HUMAN GENOME

1. Nicholas Wade, "Double Landmarks for Watson: Helix and Genome," The New York Times, Jun 27, 2000, p.F5.
2. Nicholas Wade, "Impresario of the Genome Looks Back with Candor," The New York Times, April 7,1998,p.F1.
3. Robert M. Cook-Deegan, The Gene Wars (New York: W. W. Norton, 1994), p.97.
4. Jeff Lyon and Peter Gorner, Altered Fates (New York: W. W. Norton, 1995), p.533.
5. Ibid.
6. Cook-Deegan, The Gene Wars, p.163.
7. Interview with author, December 1998.
8. Interview with author, December 1998.

9. Nicholas Wade, "It's a Three-Legged Race to Decipher the Human Genome," The New York Times, Jun 23, 1998,p.F3.

10. R. Waterston and J.E. Sulston, "The Human Genome Project: Reaching the Finish Line," Science 282 (Octobar 2, 1998): 53-54.

11. Cook-Deegan, The Gene Wars, p.311.

12. Ibid., p.315.

13. Gina Kolata, "Biologist's Speedy Gene Method Scares Peers but Gains Backer," The New York Times, July 28, 1992,p.C1.

14. Nicholas Wade, "Bacterium's Full Gene Makeup Is Decoded, " The New York Times, May 26, 1995,p.A16.

15. James D.Watson, "A Personal View of the Project," in The Code of Codes, ed. Danie J. Kevles and Leroy Hood (Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1992), p.164.

16. Nicholas Wade, "First Sequencing of a Cell's DNA Defines Basis of Life," The New York Times, August 1, 1995,p.C1.

17. Robert D. Fleischmann et al.,"Whole-Genome Random Sequencing and Assembly of Haemophilus influenzae Rd," Science 269 (July 28, 1995): 496-512.

18. Nicholas Wade, "Genome Project Partners Go Their Separate Ways," The New York Times, June 24, 1997,p.C2.

19. Nicholas Wade, "Cambridge Lab Keeps Britain Ahead in Genome Stakes," The New York Times, October 6, 1998, p.F3.

20. An account of the complicated development of the ABI sequencer is given in Cook-Deegan, The Gene Wars, pp.64-72.

21. Interview with author, May 9,1998.

22. Ibid.

23. Ibid.

24. Ibid.

25. Richard Preston, "The Genome Warrior," The New Yorker, June 12, 2000, pp. 66-83.

26. Nicholas Wade, "In Genome Race, Government Vows to Move Up Finish," The New York Times, September 15, 1998, p.F3.

27. Nicholas Wade, "One of Tow Teams in Genome Race Sets an Earlier Deadline," The New York Times, March 16, 1999, p.A21.

28. Nicolas Wade, "The Genome's Combative Entrepreneur," The New York Times, May 18, 1999,p.F1.

29. Nicholas Wade, "Gains Are Reported in Decoding Genome," The New York Times, May 22, 1999,p.F1.

30. Nicholas Wade, "Rivals Reach Milestones in Genome Race," The New York Times, October 26, 1999,p.F3.

31. Genome Analysis, vol. 3, Cloning Systems, ed. Bruce Birren et al. (Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999), p.6.

32. Nicolas Wade,"Company Nears Last Leg of Genome Project," The New York Times, Junuary 11, 2000,p.F3.

33. Nicholas Wade, "On Road to Human Genome, a Milestone in the Fly," The New York Times, March 24, 2000,p.A1.

34. Nicholas Wade, "More Progress Reported in Decoding Key of Hereditary information," The New York Times, March 30, 2000,p.A22.

35. Celera's report on its human genome sequence in Science, February 23, 2001, states, "The first assembly was completed June 25, 2000."

36. Maynard V. Olson, Testimony Before the House Committee on Science, Subcommittee on Energy and the Environment, June 17, 1998.

37. T.Friend, "The Book of Life: Twin Efforts Will Attempt to Write It," USA Today, Jun 9, 1998.

38. Nicolas Wade, "race Is On To Decode Genome of Mouse," The New York Times, October 6, 2000,p.A22.

3. THE MEANING OF THE LIFE SCRIPT

1. Nicholas Wade,"Grad Student Becomes Gene Effort's Unlikely Hero," The New York Time, February 13, 2001,,p.F1.

2. Genome sequences are stored in computers and viewed with special programs called browsers that reveal the genes and other known features. Kent's browser and assembled genome is available on the Web at http://genome.ucsc.edu.

3. Nicholas Wade, "Grad Student Becomes Gene Effort's Unlikely Hero."

4. Celera's article is: J. Craig Venter et al., "The Sequence of the Human Genome," Science 291 (February 16, 2001): 1304-1351. The consortium'a is : The International Human Genome Sequencing Consortium. "Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome, " Nature 409 (February 15, 2001): 860-921.

5. Nicholas Wade, "Genome's Riddle: Few Genes, March Complexity," The New York Times, Feburary 13, 2001, p.F1.

6. Interview with author, March 22, 200.

7. Interview with author, July 14, 2000.

8. Nicolas Wade, "Link Between Human Genes and Bacteria Is Hotly Debated by Rival Scientific Camps," The New York Times, May 18, 2001, p.A17.

9. A standard text, Bruce Alberts et al., The Molecular Biology of the Cell, 3d ed. (New York: Garland, 1994), pp. 1187-1189, lists 210 types of cell but does not attempt to categorize the neurons, or brain cells. According to a standard text on the brain, Eric R. Kandel et al., eds., Principles of Neural Science, 4th ed. (New York: McGraw-Hill, 2000), p. 67, more than 50 distinct types of neurons have been described. So at least 260 different types of human cell are already known, and the list seems certain to grow as expression chips allow more careful distinctions to be made between the working anatomy of different cell types.

10. Alberts et al., The Molecular Biology of the Cell, p.337.

11. Talk at the American Society of Clinical Oncology, New York City, Novmber 16, 2000.

12. Scott Hensley, "Celera's Genome Anchors It Atop Biotech," The Wall Street Journal, February 12, 2001.

13. E-mail to author, March 5, 2001.

14. Interview with author, April 11, 2001.

15. Interview with author, April 19, 2001.

16. E-mail to author, April 26, 2001.

17. Interview with author, April 16, 2011.

4. TO CLOSE PANDORA"S BOX

1. David G. Wang et al., "Large-Scale Identification, Mapping and Genotyping f Single-Nucleotide Polymorphisms in the Human Genome," Science 280 (15 May 1998): 1077-1082.

2. Nicholas Wade, "Putting the Genome to Work," The New York Times, June 27, 200, p.F1.

3. Interview with author, August 22, 2000.

4. Interview with author, July 14, 2000.

5. David J. Weatherall, "Single Gene Disorders or Complex Traits: Lessons from the Thalassaemias and other Monogentic Diseases," British Medical Journal 321 (November 2000): 1117-20.

6. Patrick O.Brown and David Botstein, "Exploring the New World of the Genome with DNA Microarrays," Nature Genetics 21 (suppl.) (January 1999): 33-37.

7. Richard A. Young, "Biomedical Discovery with DNA Arrays," Cell 102 (July 7, 2000): 9-15

8. Ash A. Alizadeh et al., "Distinct Types of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Identified by Gene Expression Profiling," Nature 403 (February 3, 2000): 503-511.

9. Tom Strachan and Andrew P. Read, Human Molecular Genetics, 2d ed. (New York: Wiley-Liss, 1999),p.398.

10. Sickle-cell anemia is caused by a SNP in the sixth codon of the gene for the beta chain of hemoglobin, the oxygen-carrying protein of the red blood cells. (A condon is a triplet of three successive nucleotides that codes for an amino acid, the units of proteins. Hemoglobin consists of four chains, two alpha chains and two beta chains, twisted together to form an elegant gas-transporting machine)

    GAG, which tells the ribosomes that the amino acid known as glutamic acid should be incorporated at that point in the protein chain. In people with sickle-cell anemia the codon's A is mutated to T. This atomic-level change has a bodywide effect. The codon GTG means That valine, not glutamic acid, is built into the hemoglobin chain. The molecules, making them more likely to clump together within the red blood cell instead of repelling one another and staying separate.

    The clumping of hemoglobin distorts the red blood cells into a sickle form, in which shape they have trouble slipping through the smallest blood vessels. A traffic jam can form, blocking the vessels. depriving the tissues of oxygen, and leading to a serious crisis for the patient.

11. Yukio Horokawa et al., "Genetic Variation in the Gene Encoding Calpain-10 Is Associated with Type 2 Diabetes Mellitus," Nature Genetics 26 (October 2000): 163-175.

12. Interview with author, September 26, 2000.

13. Agnar Helgason et al., "Estimating Scandinavian and Gaelic Ancestry in the Male Settlers of Iceland," The American Journal of Human Genetics 67 (September 2000): 697-717.

14. Agnar Helgason et al., "mtDNA and the Origin of the Icelanders: Deciphering Signals of Recent Population History," The American Journal of Human Genetics. 66 (March 2000): 999-1016.

15. Michael Specter, "Decoding Iceland," The New Yorker, January 18, 1999, pp. 39-51.

16. Ricki Lewis, "Iceland's Public Supports Database, but Scientists Object," The Scientist, July 19, 1999, p.1.

17. www.decodegenetics.com.

18. Vanessa Fuhrmann, "Roche Holding, decode to Unveil Pact," The Wall Street Journal, March 6, 2001.

19. J. Lazarou et al., "incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies," The Journal of the American Medical Association 279 (1998): 1200-1205.

20. Allen D. Roses, "Pharmacogenetics and the Practice of Medicine," Nature 405 (June 15, 2000): 857-865.

21. Wolfgang Sadee, "Pharmacogenomics," British Medical Journal 319 (November 13, 1999): 1-4.

22. C. Roland Wolf, Gillian Smith, and Robert J. Smith, "Pharmacogenetics," British Medical Journal 320 (April 8, 2000): 987-990.

23. William E. Evans and Mary V. Relling, "Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics, "Science 286, 487-4*91, October 15, 1999.

24. Connie M. Drysdale et al., "Complex Promoter and Coding Region - Adrenergic Receptor Haplotypes Alter Receptor Expression and Predict in vivo Responsiveness," Proceeding of the National Academy of Sciences 97 (September 12, 2000): 10483-10488.

25. Scott Gouttlieb, "Personalised Medicine Comes a Step Closer for Asthma," British Medical Journal 321 (September 23, 2000): 724.

26. Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg, "The Hallmarks of Cancer," Cell 100 (January 7, 2000): 57-70.

27. Nicholas Wade, "Swift Approval for a new Kind of Cancer Drug," The New York Times, May 11, 2001, P. A1.

28. Brian J. Druker and Nicholas B. Lydon, "Lessons Learned from the Development of an Ab1 Tyrosine Kinase Inhibitor for Chronic Myelogenous Leukemia," The Journal of Clinical Investigation 105 (January 2000): 3-7.

29. Bert Vogelstein, David Lane, and Arnold J. Levine, "Surfing the P53 Network," Nature 408 (November 16, 2000):307-310.

30. Nicholas Wade, "Treatment for Cancer Advances in Trials," The new York Times, August 1, 2000, P. F7.

31. Edwin A. Clark et al., "Genomic Analysis of Metastasis Reveals an Essential Role for RhoC," Nature 406 (August 3, 2000): 532-535.

32. T. R. Golub et al., "Molecular Classification of Cancer: Class Discovery and Class Prediction by Gene Expression Monitoring," Science 286 (October 15, 1999): 531-537.

33. Alizadeh et al., "Distinct Types of Diffuse Large B-Cell Lymphoma."

34. Lance Liotta and Emanuel Petricoin, "Molecular Profiling of Human Cancer," Nature Reviews/Genetics 1 (October 2000): 48-56.

5. Regenerative Medicine

1. Thomas B. Okarma, "Prospects for Cellular Therapies in the Treatment of Chronic Disease," Journal of Commercial Biotechnology 6 (Spring 2000): 300-307.

2. Nicholas Wade, "Teaching the Body to Heal Itself: Work on Cells Signals Fosters Talk of a New Medicine," The New York Times, November 7, 2000, P. F1.

3. Michael G. Klug et al., "Genetically Selected Cardiomyocytes from Differentiating Embryonic Stem Cells from Stable Intracardiac Grafts," The Journal of Clinical Investigation 98 (July 1996): 216-224.

4. Nadya Lumelsky et al., "Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Secreting Structures Similar to Pancreatic Islets," Sciencexpress, www.Sciencexpress.org, April 26, 2001 , due for later publication in Science.

5. Curt R. Freed et al., "Transplantation of Embryonic Dopamine Neurons for Severe Parkinson's Disease," The New England Journal of Medicine 344 (March 8, 2001): 710-719.

6. Irving L. Weissman, "Stem Cells: Units of Development, Units of Regeneration, and Units in Evolution," Cell 100 (January 7, 2000): 157-168.

7. Teruhiko Wakayama et al., "Differentiation of Embryonic Stem Cell Lines Generated from Adult Somatic Cells by Nuclear Transfer," Science 292 (April 27, 2001): 740-43.

8. Nicholas Wade, "Researchers Claim Embryonic Cell Mix of Human and Cow," The New York Times, November 12, 1998, P. A1.

9. Nicholas Wade, "Researchers Join in Effort on Cloning Repair Tissue," The New York Times, May 5, 1999, P. A22.

10. Nicholas Wade, "Panel Supports Use of Stem Cells for Research," The New York Times, September 15, 1999, P. A18.

11. Nicholas Wade, "Embryo Cell Research: A Clash of Values," The New York Times, July 2, 1999, P. A13.

12. Nicholas Wade, "Brain May Grow New Cells Daily," The New York Times, October 15, 1999, P.A1.

13. Elaine Fuchs and Julia A. Segre, "Stem Cells: Anew Lease on Life," Cell 100 (January 7, 2000): 143-155.

14. Donald Orlic et al., "Bone Marrow Cells Generate Infarcted Myocardium," Nature 420 (April 4, 2001): 701-5.

15. Mark Sussman, "Hearts and Bones," Nature 410 (April 5, 2001): 640.

16. A. A. Kochler et al., "Neovascularization of Ischemic Myocardium by Human Bone-Marrow-Derived Angioblasts Prevents Cardiomyocyte Apoptosis, Reduces Remodeling and Improves Cardiac Function," Nature Medicine 7 (April 2001): 430-36.

17. Interview with author, August 30, 2000.

18. Fuchs and Segre, "Stem Cells,".

19. Mary Hynes and Arnon Rosenthal, "Embryonic Stem Cells Go Dopaminergic, " Neuron 28 (October 2000): 11-14.

20. William A. Haseltine, "The Signals of Life-A New Frontier in Medicine," unpublished manuscript, 2000.

21. Interview with author, September 6, 2000.

22. Interview with author, September 11, 2000.

6. THE QUEST FOR IMMORTALITY

1. Nicholas Wade, "Arguments over Life and the Need for Death," The New York Times, March 7, 2000, p.F4.
2. John R. Wilmoth, "In Search of Limits," in Between Zeus and the Salmon: The Biodemography of Longevity, ed. Kenneth W. Wachter and Caleb E. Finch (washing, D.c.: National Academy Press, 1997), p.46.
3. Marilyn Chase, "Gentenatians' Genes May Unlock the Secret of a Long, Robust Life," The Wall Street Journal, January 14, 2000.
4. "And They All Lived Happily Ever After," The Economist, February 7, 1998, p. 82.
5. Wilmoth, "In Search Of Limits."
6. Jean-Marie Robine and Michel Allard, "The Oldest Human," Science 279 (March 20, 1998): 1834.
7. Wacchter and Finch, Between Zeus and the Salmon, p.4.
8. Linda Partridge, "Evolutionary Biology and Age-related Mortality," in Between Zeus and the Salmon, p.92.
9. Interview with author, March 21, 1998.
10. Interview with author, October 6, 2000.
11. Interview with author, December 23, 1997.
12. Caleb E. Finch, Longevity, Senescence, and the Genome (Chicago: University of Chicago Press, 1990), p. 306.
13. Steven N. Austad, Why We Age (New York: John Wiley and Sons, 1997), pp. 109-117.
14. Ibid., p. 104.
15. Finch, Longevity, Senescence, and the Genome, p. 208.

16. Michael R. Rose, Darwin's Spectre (Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1998), p. 132.

17. S. Jay Olshansky, Bruce A. Carnes, and Douglas Grahn, "Confronting the Boundaries of Human Longevity," American Scientist 86 (January 1998): 52-61.

18. Richard Weindruch, "Caloric Restriction and Aging," Scientific American, January 1996, pp. 2-8.

19. Nicholas Wade, "A Pill to Extent Life? Don't Dismiss the Notion Too Quickly," The New York Times, September 22, 2000, p. A20.

20. Cheol-Koo Lee, Roger G. Klopp, Richard Weindruch, and Tomas A. Prolla, "Gene Expression Profile of Aging and Its Retardation by Caloric Restriction," Science 285 (August 27, 1999): 1390-1393.

21. Nicholas Wade, "New Study Hints at Way to prevent Aging," The New York Times, September 23, 1999,p.A16.

22. Partridge, "Evolutionary Biology and Age-Related Mortality," p.91.

23. Interview with author, December 1997.

24. Cynthia Kenyon, "Enviromental Factors and Gene Activities That Influence Life Span," in C. Elegans II, ed. Donald L.Riddle et al. (Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor laboratory Press, 1997),p.792.

25. James Taub et al., "A Cytosolic catalase Is Needed to Extent Adult Lifespan in C. elegans daf-C and clk-1 Mutants," nature 399 (May 13, 1999): 162-166.

26. Simon Melov et al., "Extension of Life-Span with Superoxide Dismutase/Catalase Mimetics," Science 289 (September 1, 2000): 1567-1569.

27. Catherine A. Wolkow, Koutarou D. Kimura, Ming-Sum Lee, and Gray Ruvkun, "Regulation of C. elegans Life-Span by Insulinlike Signaling in the Nervous System," Science 290 (October 6, 200): 147-150; Nicolas Wade, "Scientists Say Aging May Result from Brain's Hormonal Signals," The New York Times, October 10, 2000, p.F10.

28. Su-Ju Lin, Pierre-Antoine Defossez, and Leonard Guarente, "Requirement of NAD and SIR2 for Life-Span Extension by Calorie Restriction in Saccharomyces cerevisiae," Science 290 (September 2, 2000): 2126-2128.

29. Heidi A .Tissenbaum and Leonard Guarente, "Increased Dosage of a sir-2 Gene Extends Lifespan in caenorhabditis elegan," Nature 410 (March 2-8, 2001): 227-230.

30. Interview, The Motely Fool, March 8, 2001; http://www.fool.com.

7. BRAVO, NEW WORLD

1. Quoted in Gregory Stock and John Campbell, eds., Engineering the Human Germline (New York: Oxford University Press, 2000), p.93.

2. Edward O. Wilson, Consiliance (New York: Alferd A. Knopf, 1998), p.303.

3. Nicolas Wade, "From Ants to Ethics: A Biologist Dreams of Unity of Knowledge," The New York Times, May 10, 1998,p.F1.

4. Wilson, Consiliance, p.303.

5. Nicolas Wade, "Smarter Mouse Is Created in Hope of Helping People," The New York Times, September 2, 1999,p.A1.

6. Stock and Campbell, Engineering the Human Germline,p.79.

7. Stephen W. Hawking, "Science in the Next Millennium," White House address, March 6, 1998.

كتب ظهرت للمؤلف

1. سيد الحديدي، صفوح عقاد. **أمراض الدم، لجنة إنجاز الكتاب الجامعي**. المؤسسة الشرقية للطباعة، اللاذقية - سورية، 1981.
2. ناظم قاضي، سيد الحديدي. **الفيزيولوجيا والكيمياء المرضية**. مطابع جامعة حلب، حلب - سورية، الطبعة الثانية، 1990.
3. عابد قهواتي - **المحرر - أمراض القلب**. الفصل الخامس والتاسع، سيد الحديدي وعابد قهواتي، دار دولفين للنشر - حلب - سورية، 1978.

سلسلة التقويم الذاتي

4. سيد الحديدي. **أمراض الدم**. دار طلاس للدراسات والترجمة والنشر، دمشق - سورية، الطبعة الرابعة، 1995.
5. سيد الحديدي، رياض الأصفري، رياض جودت، محمد ذكي شماع. **أمراض الكلية وجراحتها**. دار طلاس، دمشق - سورية، الطبعة الرابعة، 1996.
6. سيد الحديدي، نادر نور الدين. **أمراض جهاز الهضم**. دار طلاس، دمشق - سورية، الطبعة الرابعة، 1996.
7. سيد الحديدي، وليد سنكري، مروان أصيل. **أمراض جهاز التنفس**. دار طلاس، دمشق - سورية، الطبعة الثالثة، 1995.
8. سيد الحديدي، نزار الباش، جورج سعادة. **أمراض الغدد الصم والاستقلاب**. دار طلاس، دمشق - سورية، الطبعة الثالثة، 1996.
9. سيد الحديدي، علي سريو. **أمراض الأطفال**. دار طلاس، دمشق - سورية، الطبعة الثالثة، 2003.
10. سيد الحديدي، عابد قهواتي، علي حداد. **أمراض القلب**. دار طلاس، دمشق - سورية، الطبعة الثانية، 1994.

11. سيد الحديدي. **الفيزيولوجيا العامة والمرضية – القلب – التنفس – الكلية**. دار طلاس، دمشق – سورية، الطبعة الثانية 1998.

12. سيد الحديدي. **الفيزيولوجيا العامة والمرضية – غدد صم – جهاز هضمي – دم**. دار طلاس، دمشق – سورية، الطبعة الثانية، 2003.

13. سيد الحديدي. **الفيزيولوجيا العامة والمرضية – الجهاز العصبي**. دار طلاس، دمشق – سورية، الطبعة الأولى 1996.

14. ليون فهدي، طاهر قرفوطي، سيد الحديدي. **الأمراض العصبية**. دار طلاس، دمشق – سورية، الطبعة الثانية، 2003.

سلسلة بسائط التقنيات العلمية

15. سيد الحديدي. **تخطيط كهرباء القلب**. دار القلم العربي، حلب – سورية، الطبعة الثانية، 1995.

16. سيد الحديدي. **أضواء على البحث العلمي – إرشادات تقنية حول كتابة الرسائل – دبلوم – ماجستير – دكتوراه – والنشر في الدوريات والتحضير للمؤتمرات**. دار القلم العربي، حلب – سورية، الطبعة الأولى، 1993.

17. سيد الحديدي. **الأجهزة والتقنيات المستعملة في المختبرات الحيوية**. الأصيل للطباعة، حلب – سورية، الطبعة الأولى، 2000.

سلسلة موسوعة العلوم المخبرية

18. سيد الحديدي، ترجمة عبد الرزاق السباعي، ومحمد حج أسعد. **الكيمياء المرضية العامة**. دار شعاع للنشر والعلوم، حلب – سورية، الطبعة الثانية، 1995.

19. سيد الحديدي. **الكيمياء المرضية الجهازية**. شعاع للنشر والعلوم، حلب – سورية، الطبعة الثانية، 1995.

20. سيد الحديدي. **دلالات وتفسير النتائج المخبرية**. شعاع للنشر والعلوم، حلب – سورية، الطبعة الرابعة، 1995.

21. سيد الحديدي. **المناعة وعلم المصليات**. شعاع للنشر والعلوم، حلب - سورية، الطبعة الثالثة، 2004.

سلسلة الكتب المترجمة من المختارات الطبية

22. **موسوعة التشخيص التفريقي لفرنش - الجزء الأول - أمراض الهضم**. تحرير داولي هارت، ترجمة مازن طليمات، سيد الحديدي، عبد الرزاق السباعي، دمشق - سورية، الطبعة الأولى، 1992.
23. **موسوعة التشخيص التفريقي لفرنش - الجزء الثاني - أمراض الدم**. تحرير داولي هارت، ترجمة مازن طليمات، سيد الحديدي، عبد الرزاق السباعي، دمشق - سورية، الطبعة الأولى، 1992.
24. **دراسة حالات سريرية في علم الأورام**. تأليف موري ماركمان، ترجمة سيد الحديدي، حسان المؤذن، دار القلم العربي، حلب - سورية، الطبعة الأولى، 1994.
25. **موسوعة سهامي وموكسهام للأمراض الباطنية**. تحرير سهامي وموكسهام، **الجزء الأول - أمراض المناعة - وطب السرطان - والأمراض الوراثية وأمراض التغذية وأمراض الشيخوخة**. ترجمة سيد الحديدي، محمد طه، وعبد الرحمن العمر، دار القلم العربي، حلب - سورية، الطبعة الأولى، 1995.
26. **موسوعة سهامي وموكسهام للأمراض الباطنية**. تحرير سهامي وموكسهام، **الجزء الثاني - الأمراض الخمجية**. ترجمة سيد الحديدي، حيان الأحمد، دار القلم العربي، حلب - سورية، الطبعة الأولى، 1996.
27. **مخطوطة الحياة**. تأليف نيكولاس ويد، ترجمة سيد الحديدي، شعاع للنشر والعلوم، حلب - سورية، الطبعة الأولى، 2004.
28. **الهندسة الوراثية**. تأليف انزو روسو و دافيد كوف، ترجمة سيد الحديدي، شعاع للنشر والعلوم، حلب - سورية، الطبعة الأولى، 2004.

متفرقات

29-30-31. **سلسلة التثقيف الطبي المستمر**. يحررها سيد الحديدي، صدر منها ثلاثة أعداد يحتوي كل واحد منها على موضوعات طبية مختلفة، كتبها نخبة من أساتذة وأخصائي كلية الطب، (تصدر عن دار القلم العربي - حلب)، 1994.

32. سيد الحديدي، نزار الباش. **الداء السكري - قصته - أسبابه - طرق علاجه**. دار القلم العربي، حلب - سورية، الطبعة الأولى 1995.

33. سيد الحديدي، محمد جواد التركي. **أمراض المرارة والقنوات الصفراوية**. دار المعارف، حمص - سورية، الطبعة الأولى، 2001.

34. سيد الحديدي. **الفشل الكلوي المزمن وعلاجه بالكلية الاصطناعية وزرع الكلية**. دار المعارف، حمص - سورية، الطبعة الأولى، 2001.

35. سيد الحديدي. **المخدرات والمسكرات والصحة العامة**. المركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية، الكويت، الطبعة الأولى، 2001.

36. **أساسيات علم الوراثة**. تأليف مايكل كونور - ومالكولم فرجسون - سميث، ترجمة سيد الحديدي، المركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية، الكويت، الطبعة الأولى، 2003.

37. **معجم المفردات الطبية لعلم الأمراض**. سيد الحديدي وآخرون، المركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية، الكويت، الطبعة الأولى، 2003.

38. **الحمل الطبيعي والحمل بالتقنيات الحديثة**. تأليف شيرمان سيلبر، ترجمة سيد الحديدي، شعاع للنشر والعلوم، حلب - سورية، الطبعة الأولى، سنة 2004.

أدبيات

39. سيد الحديدي. **أبجدية حروفها دموع - ديوان شعر**. شعاع للنشر والعلوم، حلب - سورية، الطبعة الأولى، 1995.

40. سيد الحديدي. **جمهورية طلبة الطب - مجموعة قصصية**. دار أفنطه، السويد، الطبعة الأولى، 1998.

41. سيد الحديدي. **محاضرات في الطب والحياة**. دار طلاس، دمشق - سورية، الطبعة الأولى، 2001.

كتب باللغة الانكليزية

42. S. Hadidy, **Topics in Medical Chemistry**, part I: General ELKatib press, Damascus - Syria, 1988.
43. S. Hadidy, **Topics in Endocrinology**, ELKatib press, Damascus - Syria, 1982

جدول المحتويات

مخطوطة الحياة

مشروع الجينوم البشري عبارة عن فك شفرة البرنامج الوراثي المكتوب على كروموسومات الخلايا البشرية، وهو مجهود جبار، اشترك فيه آلاف العلماء، برئاسة مجموعة من الحاصلين على جوائز نوبل، ورصدت له ميزانيات ضخمة، من عدة بلايين من الدولارات، واستغرق صراع التنافس على إنهائه حوالي العقدين من الزمن..

هل يستحق مشروع رسم خريطة الجينوم البشري - الذي سماه المؤلف في هذا الكتاب "مخطوطة الحياة" - تحمل كل هذا العناء، وبذل كل هذه الأموال؟؟

يجيب الكتاب عن هذا التساؤل، ويصف فجر الثورة الجينومية، ويشرح ماذا يتوقع العلماء - بعد أن أصبحت في أيديهم مخطوطة الحياة - من تبديل وتغيير واكتشاف معارف جديدة في عالم الطب.. ومن أمثلتها ::

- طب تجديد الأنسجة Regenerative medicine
- طب إطالة العمر Longivity medicine
- الجينوميات الدوائية Pharmacogenomics
- الجينوم والسرطان (تشخيصاً وعلاجاً) Cancer and the genome
- الجينوم والطب الشرعي Genome and Legal medicine

كل هذه المواضيع وغيرها مشروحة بشكل مسهب ومبسط، حتى نعلم ماذا يخبئ لنا العلماء في مستقبل الأيام من أسرار...





http://www.raypub.com